

**Über die Wirkung einer
neuen virustatischen Substanz, besonders
dem Herpes-Simplex-Virus gegenüber**

Hanns Beckstein

1965

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Marchionini

**Über die Wirkung einer
neuen virustatischen Substanz, besonders
dem Herpes-Simplex-Virus gegenüber**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hanns Beckstein
aus Schwabach

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. Th. NASEMANN
Korreferent: Prof. Dr. Dr. A. MARCHIONINI
Dekan: Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 12.1.1965



INHALTSVERZEICHNIS

I.	Kurzer Überblick über die Entwicklung der Virusforschung	5
II.	Definition des Begriffes "Virus" und Virusvermehrung	5
III.	Virustherapie im allgemeinen:	6
	a) die verschiedenen Möglichkeiten der Virusbeeinflussung im Sinne einer Hemmung	
	b) verschiedene Methoden und deren Wert bei der Prüfung von chemotherapeutisch wirksamen Substanzen bei Virusinfektionen	
	c) einzelne Versuche und Ergebnisse mit chemotherapeutischen Substanzen bei Virusinfektionen	
IV.	Eigene Versuche und Ergebnisse mit einem Derivat des neuen Virustatikum CG 662 bei der experimentellen Herpeskeratitis des Kaninchens	16
V.	Die Therapie der Herpes-Simplex-Erkrankung bisher und neuere Möglichkeiten einer Therapie	20
VI.	Versuche und Ergebnisse anderer Autoren mit CG 662 und dessen Derivaten bei der Herpes-Simplex-Erkrankung und anderen Virusinfektionen	22
VII.	Diskussion	27
VIII.	Zusammenfassung	29
IX.	Nachwort	32
X.	Literaturverzeichnis	33
XI.	Lebenslauf	41

I. KURZER ÜBERBLICK ÜBER DIE ENTWICKLUNG DER VIRUSFORSCHUNG

Im Jahre 1897 entdeckte man, dass der Erreger der Maul- und Klauenseuche bakteriendichte Filter durchdringen kann; es musste demnach Mikroorganismen geben, die noch kleinere Ausmasse besitzen als die bisher bekannten Bakterien und die mit den gewöhnlichen Färbemethoden im Lichtmikroskop nicht darzustellen sind. Auf Grund dieser Erkenntnis setzte die tierexperimentelle Erforschung der neuen Erreger, der Viren, und der durch sie verursachten Erkrankungen von Menschen, Pflanzen und Tieren ein. Aber erst 1928 nahm die moderne, systematische Virusforschung ihren Anfang. Bis 1938 konnten dann die technischen Voraussetzungen entwickelt werden, die den schnellen Fortschritt der Virologie ermöglichten: die intracerebrale Beimpfung von Mäusen, verschiedene Züchtungsverfahren in Bruteiern, besondere Methoden für die Virusvermehrung in Gewebekulturen, biochemische Untersuchungen, Ultrazentrifuge und neuere physikalische Messverfahren. Das Elektronenmikroskop stand der Virusforschung jedoch erst ab 1938 zur Verfügung; die Virusmorphologie konnte mit dessen Hilfe eigentlich erst begründet werden. Auf Grund der immer mehr vervollkommenen Arbeitsweisen rückte die Virusforschung in den letzten Jahren noch mehr in den Vordergrund; mit Hilfe von Ultramikrotomen lassen sich z.B. Gewebeschnitte herstellen, die nur $0,05\ \mu$ dick sind und übermikroskopisch analysiert werden können. Aber auch Phasenkontrastforschung, Gefriertrocknungsverfahren, sowie verfeinerte serologische Methoden halfen in der Virusforschung weiter.

II. DEFINITION DES BEGRIFFES "VIRUS" UND VIRUSVERMEHRUNG

Die unter der Bezeichnung "Viren" zusammengefasste Gruppe von Krankheitserregern stellt keine natürliche Einheit dar und für das, was heute allgemein unter "Virus" verstanden wird, gibt es noch keine kurze präzise Definition. Es lassen sich aber bei den verschiedenen Virusarten eine Reihe von Gemeinsam-

keiten auffinden. Zunächst sind Viren Erreger von Krankheiten und bestehen im wesentlichen aus Proteinen und Nucleinsäuren. Ob apathogene Virusarten überhaupt vorkommen, kann bis jetzt nicht beantwortet werden, da Viren nur an ihren pathogenen Eigenschaften erkannt werden können. Ein weiteres Merkmal ist die Grösse. Ihre Durchmesser gehören einem Bereich an, dessen obere Grenze zwischen 350 und 500 m μ zu schwanken scheint und dessen untere Grenze etwa bei 10 m μ liegt. Ausserhalb lebender Zellen besitzen die Viren keine Vermehrungsfähigkeit, da sie keinen eigenen Stoffwechsel haben. Sie erlangen diesen erst, indem sie sich in den Stoffwechsel fremder Zellen einschalten. Dies geschieht folgendermassen: ein Viruselementarkörperchen wird zuerst von der Zelle adsorbiert und dringt in diese ein. Hierbei wird es in kleinere Untereinheiten zerlegt. Es verliert also seine ursprüngliche Struktur und damit auch seine Infektiösität; nach einer Latenzzeit, in der das Virus nicht nachgewiesen werden kann, treten wieder infektiöse Partikel auf, die durch den Zerfall der Zelle freigesetzt werden. Während der Latenzperiode (Eklipse) vermehren sich die kleinen Untereinheiten (Proviren) zunächst isoliert, stellen dann den Nucleinsäurestoffwechsel der Wirtszelle um und werden dann zu vollaktiven Elementarkörperchen synthetisiert. Schliesslich platzt die Zelle und setzt so die infektiösen Einheiten frei. Diese Elementarkörperchen dringen in viele andere Zellen ein und der gleiche Vorgang vollzieht sich von neuem. Ausserdem lassen sich die Viren noch in "Passage" von einem empfänglichen Wirt zum anderen übertragen. Strukturell und biologisch unterscheiden sich jedoch die einzelnen Virusarten erheblich voneinander.

III. DIE VIRUSTHERAPIE IM ALLGEMEINEN

Die experimentelle Chemotherapie hat in den letzten 50 Jahren grosse Erfolge erzielt. Man denke nur an die Salvarsanbehandlung der Lues oder an die malariewirksamen Präparate wie Plasmochin und Resochin. Auch die Bakteriostase ist seit langem bekannt und die Antibiotika sind als Therapeutikum bei Infektionskrankheiten nicht mehr wegzudenken. Nachdem mit dem Griseofulvin und Nystatin auch wirksame Mykostatika gefunden wurden, schien es nur eine Frage der Zeit zu sein auch wirksame Virustatika zu finden.

Grundsätzlich wurde eine Beeinflussung der Virusvermehrung im Sinne einer Hemmung mit folgenden Verfahren versucht:

1. Unspezifische Beeinflussung der Virusvermehrung: durch Mangelernährung,

Temperaturänderung, Vitamindefizit oder hormonelle Einflüsse kann der Zellstoffwechsel der Wirtszelle eventuell in einem für die Virussyntese ungünstigem Sinn beeinflusst werden. Brauchbare Ergebnisse für die Praxis wurden aber bei keinem dieser Versuche erzielt.

2. Die Virusdesinfektion mittels Kontaktwirkung durch verschiedene Substanzen. Diese Methode spielt jedoch nur für Zwecke der Raumdesinfektion oder der Epidemiekämpfung eine Rolle, nicht aber für die Therapie menschlicher Viruserkrankungen. In Anwendung kommen neben Formalin, Quecksilber, Äthylalkohol, Acerin und bestimmten pflanzlichen Tanninen noch viele andere Stoffe, besonders aber Aerosole (Triäthylenglykoldämpfe, Hypochloridnebel) und gewisse Farbstoffe wie Kongorot, Trypanrot und Naphthochinonpräparate. Bei dieser Methode werden die "freien" Elementarkörperchen durch Kontaktbeeinflussung zerstört.
3. Immunotherapie und Schutzimpfung: Diese Methode ist hauptsächlich der Prophylaxe vorbehalten.
4. Virustherapie mit verschiedenen chemischen Substanzen, besonders solchen, die die intrazelluläre Multiplikation des Virus hemmen; hier scheint nämlich die grösste Möglichkeit für einen chemotherapeutischen Eingriff zu bestehen. Im Rahmen dieser Arbeit kann nur die letztere Methode genauer untersucht werden.

Die wichtigsten Resultate bei der Prüfung viruswirksamer chemischer Substanzen liefert der Tierversuch: "Lassen sich bei bestimmten Laboratoriumstieren Veränderungen hervorrufen, die im grossen und ganzen denen menschlicher Viruserkrankungen entsprechen und werden erstere durch irgend einen Stoff in der Entstehung gehemmt oder anderweitig beeinflusst, so sind Rückschlüsse durchaus erlaubt. Sie bedürfen allerdings in jedem Fall noch einer klinischen Bestätigung. Physiologische Differenzen zwischen Mensch und Tier, vor allem hinsichtlich der Verträglichkeit (chemotherapeutischer Index evtl. beim Tier höher als beim Menschen oder umgekehrt), Unterschiede in den Resorptions- und Ausscheidungsverhältnissen usw. machen eventuell ein im Tierversuch brauchbares Mittel für die Therapie menschlicher Viruserkrankungen ungeeignet.

Die Testungen mit Hilfe virusinfizierter Eihäute oder Gewebekulturen ermöglichen eine Vorauswahl viruswirksamer Substanzen. Die auf ihren Viruseffekt zu prüfenden chemischen Präparate werden direkt den Ei- bzw. Gewebekulturen zugegeben und zwar in der gleichen Weise wie das Infektionsmaterial. Die Chorioallantois ist ein sehr reaktionsfähiges Organ, das leicht proliferiert. Unspezifische makro- und mikroskopische Veränderungen der Allantoismembran können eine Beurteilung erschweren, noch viel mehr aber Zellschädigungen des sehr empfindlichen Gewebeexplantates, die leicht einen Einfluss des Präparates auf die Virusvermehrung vorspiegeln können. Noch stärkere Berücksichtigung

bei der Beurteilung solcher Versuche muss die Tatsache finden, dass die chemischen Stoffe hier in unmittelbaren Kontakt mit virusinfizierten Zellen gelangen. Abgesehen von ganz besonderen Verhältnissen ist dies bei menschlichen Viruserkrankungen nie der Fall. Es lassen sich daher Ergebnisse von Eimembran und Gewebekultur nicht ohne weiteres auf Verhältnisse bei Mensch und Tier übertragen." (NASEMANN, 1955) Erst jüngst betonte KAUFMANN (1963) das unbefriedigende Verhältnis zwischen den Befunden in vitro und in vivo. Zahlreiche Substanzen, so sagte er, hemmen die Virusvermehrung initial, nicht aber nach einmal erfolgter Infektion einer Zelle. Die Viren benützen alle in der befallenen Zelle vorhandenen Nukleotide, wenn auch mit unterschiedlicher Affinität, zur Bildung von virusspezifischen DNS. Die virushemmenden Substanzen müssten also in der Endphase dieser virusspezifischen DNS-Synthese eingreifen, wo sie möglicherweise die Reihenfolge der Nukleotide verändern. Es sind in letzter Zeit zwar zahlreiche chemische Verbindungen synthetisiert worden, die bei den oben beschriebenen Versuchsanordnungen die Virusvermehrung hemmten, in der Therapie entsprechender Infektionen des Menschen jedoch völlig versagten. Trotzdem waren sich bei der Panel-Diskussion über die Chemotherapie der Viruskrankheiten beim III. Internationalen Kongress für Chemotherapie 1963 in Stuttgart sämtliche Autoren darin einig, dass bis heute kaum Anhaltspunkte für die Möglichkeit vorliegen, eine in vivo manifeste Virusinfektion anders zu beeinflussen als auf chemotherapeutischem Wege.

Die Zahl der geprüften chemischen Verbindungen ist sehr gross. Nach GÖNNERT (1952) beträgt ihre Zahl weit über 4 000 und er teilte die untersuchten Substanzen in 3 grosse Gruppen ein und zwar in

1. Mittel, die zwar spezifisch wirken, aber nur auf bestimmte grosse Viruserarten. Die grossen Viren und Cysticeten sind sowohl im Tierexperiment als auch in Ei- und Gewebekulturen (selbst bei Infektionen mit hohen Virusdosen) durch Sulfonamide und Antibiotika gut zu beeinflussen. Die durch diese Erreger hervorgerufenen Krankheiten des Menschen sprechen auf eine Therapie mit diesen Mitteln gleichfalls an. Tierversuche und klinische Erfahrung entsprechen sich hier also weitgehend.
2. Verbindungen, die nur die Virusvermehrung in Ei- und Gewebekulturen, hingegen nicht oder nur kaum im infizierten Versuchstier hemmen. Diese Stoffe sind durchwegs beim Menschen unwirksam.
3. Substanzen, die sich bei sämtlichen Versuchsbedingungen als wirkungslos erwiesen. Dieses sind die meisten. Auf sie soll hier nicht näher eingegangen werden.

Als Grund für die spezifische Wirksamkeit der Antibiotika bei der Gruppe der grossen Virusarten (Psittakose, Einschlussblenorhoe, Trachom, Lymphogranuloma inuinale) wird angenommen, dass die Erreger dieser Virusinfektionen über

einen Reststoffwechsel verfügen mit Fermenten und Cofermenten; es scheint, dass durch die Antibiotika das Fermentsystem dieser grossen Virusarten blockiert wird. Aus der Reihe dieser Viren interessieren den Dermatologen nur die Erreger des Lymphogranuloma inuinale, der Einschlussblenorhoe, der Einschluss cervicitis bzw. -urethritis. Die Tetracycline sind zur Zeit bei der Behandlung des Lymphogranuloma inuinale am wirksamsten. Bei der Frühform dieser Erkrankung gibt man täglich 2 Gramm Tetracycline (4 x 500 mg in Abständen von 6 Stunden) insgesamt über 10 Tage. Der Erreger der Einschlussblenorhoe und Einschlusscervicitis bzw. -urethritis spricht gut auf einige Sulfonamide und auf Tetracycline an.

Die Situation bei den kleinen Virusarten liegt aber anders: die "klassischen" Antibiotika können hier nicht virulicid bzw. virustatisch wirken, da sie weder die celluläre Nucleoproteinsynthese beeinflussen, noch in ein Enzymsystem der Elementarkörper schädigend eingreifen können, da dieses entweder nicht vorhanden oder nur sehr rudimentär angelegt ist. Worauf die von verschiedenen Seiten (SUZUKI 1951, HERRLICH und BEDNARA, 1950) festgestellte virulicide Wirkung von Aureomycin, Terramycin und Chloromycetin bei direkter Einwirkung auf Vaccinevirus beruht, ist ungeklärt. Sicherlich handelt es sich nicht um einen antibiotischen Effekt, da diese Stoffe in vivo unwirksam sind. Wahrscheinlich sind Änderungen der pH-Werte, Temperatureinflüsse und andere physikalische Faktoren für diesen "Kontakteffekt" verantwortlich.

Nach GÖNNERT (1952) würde sich für eine chemotherapeutische antibiotische Beeinflussung der kleinen Virusarten die Forderung ergeben, dass Mittel gefunden werden müssten, die entweder die Virussynthese in der Wirtszelle blockieren, oder den Zellstoffwechsel zur Norm regulieren. Unter idealen Bedingungen müssten die Stoffwechselvorgänge in den infizierten Zellen so verändert werden, dass die Viruselementarkörper zerstört, die Zellen selbst aber nicht permanent geschädigt werden. Viele Wege sind beschritten worden, um diesem Ziel näher zu kommen; aus der Vielzahl der geprüften chemischen Substanzen seien einige, die -zunächst aber nur im Experiment- einige brauchbare Ansätze zur Therapie der Virusinfektionen erkennen liessen, herausgegriffen. Die Akridine (Nitroakridin "3582" und 6-Nitro-2,3-dimethylphenyl-4¹-diäthylaminobutylamino-acridin) hemmten das Lymphogranuloma inuinale Virus in Eikulturen (EATON und MITARBEITER, 1951). Auch das Vaccinevirus kann in Eikulturen durch Akridine an der Vermehrung gehindert werden (BRIODY und STAMMARD 1951). Die Akridine sind Fermentinhibitoren. Es ist möglich dass die Wirkung über eine Schädigung des Zellstoffwechsels erfolgt. Günstige Ergebnisse mit entsprechenden Hemmversuchen fanden BURNEY u. GOLLUB (1948) bei Testungen am Psittakosevirus mit o-Jodosobenzoat und dem Enzymhemmstoff Hydrochinon. Pentamidine hemmen die Vermehrung des Katzen- und Meningopneumonitis-Vi-

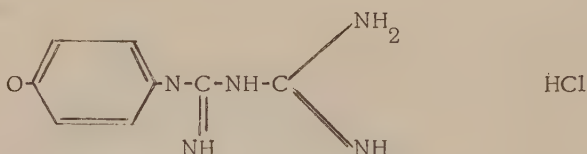
rus im Ei und sogar geringfügig bei der Maus (EATON, LEVENSON u. PERRY 1952); DICKINSON u. THOMPSON (1957) beobachteten nach Applikation von Thyreo- β -phenylserin eine Hemmwirkung auf das Influenzavirus. Die Hemmung fand während der ersten Hälfte der Latenzphase des Virus statt und konnte durch Zufuhr von Phenylalanin aufgehoben werden. KAUSCHE u. MITARBEITER (1950) berichteten über Hemmwirkung mit Triphenylmethanfarbstoffen bei den verschiedensten Virusarten. Die Malonsäure ($\text{COOH-CH}_2\text{-COOH}$) zeigt einen gewissen Hemmeffekt gegenüber Influenzavirus, der anscheinend gleichzeitig mit einer Beeinflussung der Zellatmung im Wirtsgewebe einhergeht. (Vermutlich über eine Inhibition der Bernsteinsäuredehydrase.) RITIS u. MITARBEITER (1957) konnten eine Vermehrungshemmung des Influenzavirus durch Maleinsäureamid feststellen. Verschiedene aromatische Polysulfonsäurederivate besitzen eine Antivirus-Wirkung gegenüber Stämmen des Influenza- und Newcastle-Disease-Virus in Chorionallantoiskulturen. Nach NEHER u. KRADOLFER (1955) geht dieser Effekt entweder auf eine Hemmung der Liberationsphase oder auf physikalisch-chemische Reaktionen an den Zellgrenzflächen (dadurch dann Beeinflussung der virusbindenden Receptorsubstanz) zurück. Diese therapeutische Möglichkeit, nämlich die Verhinderung der Adsorption des Viruselementarkörpers an die Zelle, müsste entweder durch Hemmung des receptorzerstörenden Enzyms auf der Virusoberfläche oder aber durch Blockade der Receptorsubstanzen von Polysaccharidnatur der Wirtszelle geschehen (von mehreren Virusarten weiss man nämlich, dass sie sich im Organismus an Rezeptoren von Polysaccharidnatur binden). Für die Praxis wurden bisher keine auswertbaren Ergebnisse mit dieser Methode erzielt. Am besten war der Effekt in Eikulturen zu beobachten. HUMMEL u. REIMOLD (1954) erweiterten die Vorstellungen über die Rezeptorblockade durch die Annahme, dass für die Bindung polymerer Stoffe an Viren eine bestimmte stereochemische Abstimmung zwischen den miteinander reagierenden Oberflächen vorhanden sein muss. Theoretisch müssten dann auch Polymere, die nicht zu den Polysacchariden zählen, mit dem receptorzerstörenden Enzym reagieren. Diese beiden Autoren fanden heraus, dass Polyalakturonsäurederivate die Vermehrung von Poliomyelitisstämmen bei der Maus hemmten. TAMM u. OVERMAN (1957) prüften die Wirksamkeit von Benzimidazolen gegenüber Variolavaccine- u. Influenza-B-Virus in Chorionallantoiskulturen. Zwei Verbindungen (2,5-dimethyl und 5,6-dichloro-1- β -D-ribofuranosyl-benzimidazol) waren besonders wirksam und zwar dann, wenn sie im Anschluss an die Adsorptionsphase appliziert wurden. Beide Stoffe scheinen die Nukleinsäuresynthese der Viren direkt zu beeinflussen. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang auch noch, dass der Infektionstiter einer Virussuspension um 2-3 Zehnerpotenzen abnimmt, wenn dieser vor der Infektion mit einer Kollidonlösung, welche ein Polymerisationsprodukt des Polyvinylpyrrolidons darstellt,

versetzt wird (KIKUTH u. MITARBEITER 1948). Auch der Analogieschluss, dass in ähnlicher Weise wie bestimmte Pilzarten Antibiotika produzieren andere Mikroorganismen spezifische Virus-Antibiotika bilden könnten, die über eine Änderung des Zellstoffwechsels eine Vermehrungshemmung der Viruselemente herbeiführen könnten, führte zu einigen ermutigenden experimentellen Ergebnissen. Das "Ehrlichin" (aus *Streptomyces lavendulae*), das Influenzaviren inaktiviert, das "Viscosin", das gegen Viren der infektiösen Bronchitis und das "Netropsin" (aus *Streptomyces nekropsis*), das gegen Vacciniaviren im Mäuseversuch wirksam ist, wurden gefunden (JANKE, 1955).

In den letzten Jahren gelangte nun die Chemotherapie bei Virusinfektionen aus der in vitro-Phase hinaus. Aus der Vielzahl der neuentwickelten Substanzen, von denen viele im Endeffekt enttäuschten, seien 4 Präparate aus den Gruppen der Thiosemicarbazone, der Biguanide, der halogenierten Uracile und der Harnstoffderivate des Diphenylsulfons genauer besprochen. Mit ihnen wurden nicht nur im Tierversuch, sondern auch beim virusinfizierten Menschen erstaunliche Behandlungserfolge erzielt. Ausserdem sind über diese Substanzen genauere klinische und pharmakologische Daten bekannt.

Die Thiosemicarbazone wurden in den Farbenfabriken Bayer entwickelt und 1951 von dem Amerikaner HAMRE und dessen MITARBEITER (1951) erstmals auf ihre Wirksamkeit dem Vaccinevirus gegenüber untersucht. In Versuchen mit Bruteiern und bei der Maus konnte er eine Hemmwirkung besonders gegenüber dem Vacciniavirus feststellen. Diese Ergebnisse konnte BOCK (1957) ebenfalls bei Versuchen an der Maus bestätigen. Auch BAUER (1955), MINTON u. MITARBEITER (1953), sowie THOMPSON u. MITARBEITER (1953) erzielten günstige Resultate im Mäuseversuch. Aufgrund der günstigen Resultate im Tierversuch wurde die Substanz auch bei Impfkomplicationen des Menschen erprobt. Als wirksamstes Präparat erwies sich das N-Methylisatin- β -Thiosemicarbazon (im Handel als "Marboran"), das von den Londoner Wellcome Laboratories of Tropical Medicine entwickelt und im Zusammenhang mit 2 amerikanischen Universitäts-Kinderkliniken und dem Liverpooler Bakteriologischen Institut geprüft wurde. Neben eindeutig guten Resultaten waren auch einige Misserfolge zu verzeichnen. TURNER u. MITARBEITER (1962) konnten ein schweres Ekzema vaccinatum bei einem 7 Monate alten Kind heilen. DAVIDSON u. HAYHOE (1962) behandelten bei einem 21-jähr. Mann eine vaccinia generalisata erfolgreich, DALY u. JACKSON (1962) eine vaccinia gangraenosa. CONOLLY u. MITARBEITER (1962) dagegen hatten keinen Erfolg mit diesem Präparat bei der Behandlung einer progressiven Vaccinia. Es bestand aber in diesem Fall eine Hypogammaglobulinämie und die Intaktheit der Abwehrmechanismen scheint Voraussetzung für die Wirksamkeit dieses Präparates zu sein. Die Wirkungsweise des Marborans und überhaupt die der Thiosemicarbazone ist noch nicht ein-

deutig geklärt. Man vermutet, dass es entweder zur Bildung einer für die Zwek-ke der Virusmultiplikation nicht geeigneten Desoxyribonukleinsäure kommt, oder was man für wahrscheinlicher hält, dass die Hemmwirkung in einem späte-ren Stadium einsetzt. Einen Schutzeffekt scheinen solche Thiosemicarbazone zu entfalten, die Benzol-, Thiophen-, Pyridin-, Chinolin- oder Isatingruppen enthalten. Dass das Vorhandensein einer cyclischen Komponente wichtig für die Wirkung der Thiosemicarbazone zu sein scheint, wiesen HAMRE u. MITAR-BEITER (1950) z.B. im Falle des Benzaldehyd-Thiosemicarbazons nach. Diese Substanz schützt nämlich Mäuse vor einer Vaccinia-Infektion, ganz gleich, ob sie intranasal, intracerebral, parenteral oder oral appliziert wird. Eine weitere Substanz mit virustatischer Wirkung, die sich nicht nur im Experi-ment als wirksam erwiesen hat, sondern auch beim erkrankten Menschen eine gewisse therapeutische Wirkung gezeigt hat, ist ein heterocyclisches Biguanid mit folgender Strukturformel:



In der Literatur findet sich auch die Abkürzung ABOB. In Deutschland ist die Substanz unter dem Namen "Winthrop-Spenitol" im Handel. Das Präparat wurde bereits von zahlreichen Autoren experimentell geprüft und dann zunächst bei der Influenza des Menschen eingesetzt, weil sich hier in Vorversuchen die be-ste Wirkung gezeigt hatte; entwickelt wurde dieses Virustatikum bei der AB Kabi, Stockholm, nach langjähriger Forschungsarbeit. Von HAGLIND (1960) wurde auch ein Kombinationspräparat mit refraktären Dosen von xerostomie-hervorrufenden Stoffen (Methylatropinnitrat und Methylscopolaminnitrat) ge-prüft. Das Kombinationspräparat führt in Skandinavien den Namen "Lumidin" bzw. "Virugon" (Bayer) und in der Literatur die Bezeichnung ABOB-X. HAGLIND (1960) ermittelte nun in einem Doppelblindversuch, dass ABOB und ABOB-X bei der Grippeprophylaxe einen deutlichen Schutzeffekt ausübten. Zwischen bei-den Mitteln zeigte sich kein Unterschied in der Wirkung. Auch STENKULA (1959) konnte gute Resultate bei der Behandlung der Influenza mit ABOB erzie-len. ALMBERG (1959) berichtet über ABOB, dass es keinen Einfluss auf die Blut-werte oder auf die Leber-Nieren-Funktion habe; weiterhin stellte er fest, dass die Resorptions- u. Ausscheidungsverhältnisse günstig waren; auch einen kumula-tiven Effekt beobachtete er nicht. Um ein therapeutisch günstiges Resultat zu erzielen, musste die Anwendung des Mittels so früh als möglich einsetzen; die besten Ergebnisse erhielt er, wenn er die Substanz prophylaktisch bei noch ge-

sunden Personen einsetzte. ALMBERG (1959) vermutet, dass die klinisch günstige Wirkung des Präparates bei der Influenza auf den direkten Einfluss Virus-Wirtszelle beruht. Mitteilungen klinischer Ergebnisse über die Wirkung des Spenitols bei Infektionen mit dermatropen Virusarten sind noch sehr spärlich. HOPKINS u. MITARBEITER (1961) fanden heraus, dass bereits manifeste Masern durch Spenitol nicht mehr beeinflusst werden. Auch KLEINSCHMIDT (1962) konnte bei Masern und Varizellen weder prophylaktisch noch therapeutisch eine befriedigende Wirkung erzielen. SCHERSTEN (1959) behandelte 26 Zosterfälle mit Spenitol und sah 21 mal eine gute Wirkung in Form einer schnellen Abheilung und früherem Nachlassen der Schmerzen. Ein Doppelblindversuch steht jedoch noch aus. RIVOIRE (1963) behandelte 47 Herpesfälle, 25 Zosterfälle, 9 Aphthen und 6 venerische Vegetationen mit ABOB. Er erzielte beim Zoster in 56 % hervorragende, in 22 % mittelmässige Ergebnisse; 22 % waren Versager. Aphthen; 55 % sehr gut, 12 % mittel, 33 % Versager. Bei den Herpes-simplex-Fällen handelte es sich meist um rezidivierenden Herpes-simplex. In 60 % der Fälle erhielt er ein günstiges Resultat. DUPERRAT (1963) setzte ABOB beim Zoster, bei Herpes-simplex und bei Aphthosen ein; die besten Erfolge erzielte er bei den Aphthosen und er behauptete, es wäre bisher das einzige Mittel, das hier Heilung herbeiführen könnte. Aus einem Bericht der GENERAL PRACTITIONER RESEARCH GROUP (1960) geht hervor, dass bei 6 Fällen von Herpes labialis, die mit Spenitol behandelt wurden, eine raschere Abheilung eintrat. NASEMANN (1964) prüfte klinisch das Mittel bei Patienten mit Herpes labialis, Herpes genitalis, Herpes simplex faciei und Stomatitis. Bei der letztgenannten Herpes-Simplex-Infektion konnten überhaupt keine Erfolge erzielt werden. Auch bei den anderen Herpes-Simplex-Erkrankungen war nicht in jedem Fall eine eindeutige Wirkung zu sehen. Relativ am besten waren auch die therapeutischen Resultate bei ganz frühzeitiger Applikation des Präparates, d.h. wenn es schon gegeben werden konnte bei Auftreten der ersten Symptome einer Herpesinfektion. Er betont, dass Herpesrezidive durch Spenitol nicht verhindert werden können; ausserdem ist es auch keine so stark virucide Substanz, dass eine Herpesinfektion innerhalb von 1-2 Tagen beseitigt werden könnte. In Ei- u. Gewebekulturen konnte er jedoch eine deutliche Hemmwirkung des Spenitols auf das Herpes-Virus feststellen (NASEMANN, 1962).

Einen sehr wichtigen Impuls erhielt die chemotherapeutische Virusforschung auf Grund der Tatsache, dass die Viren im wesentlichen aus Proteinen und Nucleinsäuren bestehen. Durch falsches Angebot bestimmter Nucleinsäuren oder von Bruchstücken der letzteren sollte die Virussynthese durch diese sog. "Nonsense-Information" fehlgesteuert werden und so die Produktion infektionstüchtiger Elementarkörper verhindert werden. WEYGAND, WECKER u. DELLWEG (1952) betonten, dass man auf diese Weise einen Ansatzpunkt für die Bildung eines unnatürlichen Virus gefunden habe. Viren, die einen solchen unnatürlichen Bau-

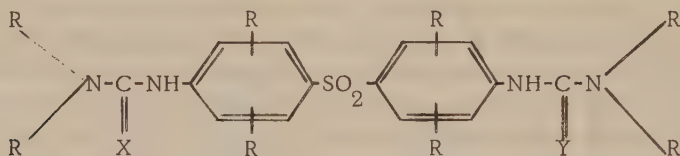
stein erhalten, seien in ihrer Vermehrungsfähigkeit mehr oder weniger gehemmt. Versuche in dieser Richtung machten vor allem THOMPSON u. MITARBEITER (1951) sowie MINTON u. MITARBEITER (1953). Sie stellten fest, dass verschiedene Purinderivate das Pockenvirus in der Gewebekultur von Hühnerembryomaterial hemmten. Am wirksamsten war 5,2',4'-dichlorophenoxy-4-hydroxy-2-mercaptopyrimidin. CUTTING u. MITARBEITER (1947) untersuchten die Wirkung von Nucleinsäurederivaten auf Allontoiskulturen des Vaccinevirus. Als wirksam stellten sich vor allem 3-Methylallantoin, 3-Aethylallantoin, 1,3-dimethyluracil und das Aethyl-methyl-carbaminat heraus. Dass Stoffwechselantagonisten aus der Reihe der halogenierten Uracile gut virustatisch wirkten, bemerkten neben THOMPSON (1951) u. MINTON (1953) auch DRUM u. SMITH (1954). Sie wiesen nämlich nach, dass Koliphagen nach Zugabe von 5-Brom-uracil nicht mehr vermehrungsfähig sind. Als noch wirksamer haben sich Desoxyribose-Derivate der halogenierten Uracile erwiesen, wie z.B. das 5-Brom- bzw. Joduracildesoxyribosid, (DRUM u. SMITH, 1957) die man auch 5-Brom- bzw. 5-Jod-desoxyuridin nennt (abgekürzt BDU bzw. JDU). Von diesen Verbindungen weiss man, dass sie in der Lage sind, die Pyrimidinbase Thymin in der Desoxyribonukleinsäure (= DNS) zu ersetzen und damit die Zelle zu täuschen und ihr zum Aufbau der Virus-DNS an Stelle von Thymindesoxyribosid eine ähnlich gebaute Verbindung, wie sie das Bromuracildesoxyribosid bzw. das Joduracildesoxyribosid ist, anzubieten. ROLLY (1963) stellte fest, dass wegen dieser gegenseitigen Konkurrenz nicht gleichzeitig in der gesamten neusynthetisierten Virusnukleinsäure die DNS-Base Thymidin ersetzt wird und deshalb muss auch der Antagonist JDU über mehrere Virusgenerationen zur Verfügung stehen. In Gewebekulturversuchen konnte jedoch SALZMANN (1960) nachweisen, dass z.B. 5-Fluor-desoxyuridin bei genügendem Angebot die Vermehrung des Vakzinevirus völlig zu hemmen vermag, wenn es innerhalb der Eklipse zugesetzt wird. Dass eine Wirkung der halogenierten Uracile nur bei DNS-haltigen Viren zu erwarten ist betont SIMON (1961) anlässlich einer Versuchsreihe mit verschiedenen Virusarten. KAUFMANN (1962) erprobte als erster das IDU am virusinfizierten Versuchstier und zwar bei der experimentellen Herpeskeratitis des Kaninchens und bei der Herpeskeratitis des Menschen. Sein Behandlungserfolg bei dieser Herpes-simplex-Infektion war überzeugend. ROLLY (1963) konnte mit dem IDU eine totale Hemmung der Herpes-simplex-Vermehrung in der He-La-Zellkultur erzielen. Diese Wirkung erwies sich als abhängig von der Dosis und dem Zeitpunkt der Behandlung. Die therapeutische Grenzdosis des JDU lag bei $2,5 \gamma/\text{cm}^3$. Den echten virustatischen Effekt, den das IDU auf das Herpes-simplex-Virus hat, konnte ROLLY (1963) auch am herpesinfizierten Kaninchenauge nachweisen. Er verwendete für die Therapie der Tiere 0,1 %-iges 5-Jod-desoxyuridin (= "Emanil", Farbwerke Hoechst AG).

THIEL u. WACKER (1962), die das JDU bei der Herpeskeratitis am Patienten erprobten, konnten zeigen, dass dessen Wirkung durch zusätzliche Bestrahlung mit UV-haltigem Licht noch gesteigert wird. Darüber hinaus empfehlen diese beiden Autoren zur Stärkung der Abwehrleistungen des Organs und zur Förderung der Epithelregeneration eine Kombination des JDU mit Panthotensäure (= Bepanthen-Augensalbe, Deutsche Hoffmann La Roche AG).

Neben den oben genannten Autoren waren es noch zahlreiche andere, die das IDU bei der Herpes-Keratitis erprobten: KINUGAWA u. MITARBEITER (1963), LAIBOM u. MITARBEITER (1963), WITTMER (1963). Ermutigt durch diese Erfolge fand das Präparat auch beim Herpes-simplex der Haut Anwendung. HALL-SMITH u. MITARBEITER (1962) behandelten 11 Patienten mit Herpes-simplex der Haut mit einer 0,1 %-igen Lösung, sowie 2 Patienten mit einer 0,5 %-igen Salbe. Die Hauteffloreszenzen waren nach 2-5 Tagen verschwunden. BURNETT u. KATZ (1963) führten einen kontrollierten Doppelblindversuch an 26 Patienten mit Herpes-simplex der Haut und lokaler Applikation von JDU durch. Sie konnten bei dieser Art der Anwendung des Mittels keine therapeutische Beeinflussung im Vergleich zu den Kontrollen erzielen, insbesondere keine schnellere Abheilung der Bläschen. HOLZMANN (1963), der bei 18 Patienten die Wirkung des Emanils an verschiedenen Hauterkrankungen (Herpes-simplex, Zoster, plane Warzen, Condylomata acuminata) prüfte, sah dagegen eine gute Rückbildung der Läsionen bei Patienten mit Herpes labialis und Herpes genitalis. Die anderen Hauterkrankungen wurden nicht beeinflusst. Er verwendete eine 0,1 %-ige wässrige Emanillösung über 4 Tage in Intervallen von 2-3 Stunden. Die Lösung muss immer frisch hergestellt werden, da das JDU licht- und wärmeempfindlich ist. HERTZBERG (1963) betont, dass die Herpesinfektion des Auges auf JDU-Behandlung viel schlechter anspricht, wenn bereits eine Stromareaktion vorhanden ist. Überhaupt kann bei Beteiligung des Corium und dessen Gefäßapparates keine therapeutische Wirkung mehr erwartet werden. Dies entspricht auch Untersuchungen von NASEMANN (1964); er erzielte gute Erfolge bei der Behandlung des Herpes labialis und des Herpes genitalis bei ganz frühzeitiger Applikation des Präparates in Salbenform ("Emanilsalbe" von Hoechst), d.h. wenn die Herpesbläschen noch intraepidermal lagen. Bei der Behandlung des Herpes zoster konnte er keine nennenswerte therapeutische Beeinflussung erzielen. Der Therapieerfolg mit JDU ist also umso besser, je frühzeitiger das Mittel appliziert wird.

IV. EIGENE VERSUCHE UND ERGEBNISSE
MIT EINEM DERIVAT (B 1321)
DES NEUEN VIRUSTATIKUM CG 662
BEI DER EXPERIMENTELLEN HERPESKERATITIS
DES KANINCHENS

Da das JDU weniger auf dermatologischem als auf ophthalmologischem Gebiet wesentliche Fortschritte brachte, wurde in letzter Zeit eine neue virustatische Substanz der Firma Grünenthal geprüft. Die Verbindung hat die Prüfbezeichnung CG 662. Es handelt sich um ein Harnstoffderivat des Diphenylsulfons mit folgender chemischer Grundstruktur:



Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Derivat von CG 662 nämlich B 1321 an der experimentellen Keratitis herpetica des Kaninchens getestet. 5 Kaninchen wurden für die Versuche mit B 1321 herangezogen.

Die Beimpfung der Kaninchencornea mit dem Virus des Herpes-simplex wurde grundsätzlich bei allen 5 Tieren auf die gleiche Weise vorgenommen. Zuerst wurde die zu impfende Cornea durch Instillation einer 4 %-igen Cocainlösung anästhesiert. Nach Fixation des Bulbus mittels eines Instrumentes wurde die Cornea der Versuchstiere mit einer feinen Impflanzette gitterförmig scarifiziert. Die Impfschnitte wurden etwa in 1/2 mm Entfernung voneinander angelegt und zwar nicht zu seicht, um ein besseres Angehen der Infektion zu erreichen. Nach der Scarifikation wurde die Herpes-simplex-Virussuspension in den Conjunctivalsack des Versuchstieres mittels einer Spritze eingeträufelt. Mittels der Lider des Kaninchens wurde der Impfstoff etwa 1 Minute in die scarifizierten Stellen der Cornea einmassiert, um ein schnelleres und leichteres Eindringen desselben in die verletzten Stellen zu erreichen. Bei allen Versuchstieren wurden beide Augen infiziert, aber nur eines mit Virustatikum B 1321 behandelt, das andere Auge diente als Kontrollauge. Das Präparat wurde im Eisschrank aufbewahrt um etwaige Licht- und Wärmeeinwirkungen zu vermeiden.

Kaninchenversuch Nr. I

Am 5.6.1963 wurde die Cornea beider Augen mit dem Herpes-simplex-Stamm "Leonidas genitalum" infiziert. Als Virussuspension diente eine Chorionallantoismembran, die mit sterilem Sand verrieben wurde und in 2 ml physiologische

Kochsalzlösung gegeben wurde. 24 Stunden nach der Impfung waren am linken Auge bereits die ersten Erscheinungen einer experimentellen Herpeskeratitis zu erkennen, die im Verlauf der nächsten 12 Stunden rasch zunahm; bei Lichteinfall wurden die Lider zugekniffen und an den Schnittstellen waren besonders an den Rändern nach ca. 36 Stunden ganz kleine Blasen zu erkennen. Während der Inkubationszeit dagegen war die Hornhaut glatt und vollkommen klar; auch Lichtscheu war nicht zu erkennen, die Scarifikationschnitte waren als seichte Furchen zu sehen. Am rechten Auge war die Infektion nach 24 Stunden noch nicht angegangen, vermutlich wegen zu oberflächlicher Scarifizierung. Es wurde deshalb sofort eine erneute gründlichere Impfung mit demselben Stamm durchgeführt. Bereits nach 16 Stunden waren auch hier Lichtscheu und Rötung der Conjunctivae palpebrarum zu sehen, die Bläschen an den Rändern der Schnittstelle traten nach ca. 24 Stunden auf. Am linken Auge wurde 48 Stunden nach der Infektion mit der Behandlung begonnen. Es war unterdessen eine Bläschenvermehrung eingetreten, die sich nicht mehr auf die Ränder der Schnittstellen beschränkte. Die Lider waren verklebt und beim Öffnen derselben entleerte sich ein eitriges Sekret. Dreimal täglich wurden nun auf das linke Auge des Kaninchens jeweils 4-5 Tropfen einer 0,1 %-igen Lösung der Substanz B 1321 mit einer Spritze aufgeträufelt. 3 Tage nach Behandlungsbeginn waren bereits die ersten Unterschiede zwischen behandeltem linken und unbehandeltem rechten Auge zu erkennen. Während sich am Kontrollauge eine ausgeprägte Keratitis entwickelt hatte, wobei die Bläschen konfluiert waren und somit die Hornhaut im Bereich der Scarifikationsstellen eine gräuliche Färbung aufwies mit starker Verklebung der Lider durch den Eiter aus dem Conjunctivalsack, waren am behandelten Auge nur noch einzelne kleinere Geschwüre zu sehen; auch die entzündlichen Erscheinungen an der Bindehaut der Lider waren zu diesem Zeitpunkt schon im Abnehmen begriffen. 8 Tage nach Infektionsbeginn erreichte die Eiterbildung am Kontrollauge ihren Höhepunkt, um in den nächsten Tagen langsam abzuklingen. Die Hornhauttrübung aber nahm bis zum 12. Tag nach Infektionsbeginn zu und nach 14 Tagen war schliesslich eine weissliche Hornhautnarbe entstanden. Insgesamt wurde die Behandlung 28 Tage lang durchgeführt. Die vereinzelt punktförmigen Geschwüre am behandelten Auge, die durch Platzen der Bläschen und deren Konfluation entstanden waren, wurden im weiteren Behandlungsverlauf immer durchsichtiger und nach 14 Tagen sah man nur noch eine zarte Narbenbildung an dieser Stelle. Trotz 14-tägiger weiterer Behandlung war hier mit blossen Auge keine weitere Veränderung mehr zu beobachten. Eine leichte Entzündung der Conjunctiva blieb bis zum Schluss bestehen. Sie beruht vielleicht auf einer mechanischen Irritation durch das Aufträufeln des Medikamentes mit der Spritze. Das Kontrollauge war am Schluss dieses Versuches durch teilweise Aufsaugung der parenchymatösen Infiltrate und

Regeneration des abgestossenen Epithels zwar auch in einem besseren Zustand, aber es blieb doch eine ausgedehntere weissliche Narbe zurück. Die entzündlichen Reaktionen an der Bindehaut der Lider waren jedoch vollkommen verschwunden.

Kaninchenversuch Nr. II

Am 4.7.1963 wurden 2 weitere Tiere mit demselben Stamm und in der gleichen Weise wie oben beschrieben infiziert. Die Infektion ging bei beiden Tieren gut an, da eine sehr gründliche Scarifikation vorausgegangen war. Bereits 16 Stunden post infektionem waren die ersten Veränderungen in Form von Bläschen an der Cornea der Versuchstiere zu erkennen. Zu diesem Zeitpunkt wurde dann auch mit der Behandlung begonnen. Wieder wurden 3 x täglich 4-5 Tropfen einer 0,1 %-igen B 1321-Lösung jeweils auf das linke Auge der beiden Kaninchen aufgebracht. Die Behandlungsdauer betrug wiederum 28 Tage. Im Gegensatz zum vorhergehenden Versuch kam es an den behandelten Augen gar nicht zur Ausbildung einer so starken Conjunctivitis mit Verklebung der Lider und Eiterentleerung aus dem Bindehautsack. Bereits nach 48-stündiger Therapie waren die aufgeschossenen Herpesbläschen mit blossen Auge nicht mehr deutlich zu erkennen. Zu einer Konfluierung der Bläschen wie im vorhergehenden Versuch war es diesmal bei den beiden Tieren gar nicht gekommen. Die Corneae der Kontrollaugen wiesen 72 Stunden post infektionem zwar nicht so starke Ulcerationen auf wie beim letzten Versuch, doch waren einzelne kleinere Geschwüre deutlich zu erkennen; zusammen mit den Veränderungen an der Cornea gingen auch wieder Entzündungserscheinungen an der Bindehaut einher, die aber ebenfalls milder verliefen als beim vorhergehenden Versuch. Nach 10 Behandlungstagen waren die behandelten Augen wieder klar und reizlos, die Corneae der Kontrollaugen wiesen einige kleinere gräuliche Trübungen auf, während die begleitende Conjunctivitis allmählich abklang und 15 Tage post infektionem verschwunden war. Nach dieser Zeit gingen trotz weiterer Behandlung keine Veränderungen an den Corneae der Versuchstiere mehr vor sich. Im ganzen gesehen waren die Unterschiede zwischen dem behandelten und unbehandeltem Auge nicht so stark ausgeprägt wie beim vorigen Versuch. Der frühe Behandlungsbeginn mit B 1321 (16 Stunden nach der Infektion) scheint die Herpesinfektion in günstigem Sinne zu beeinflussen; es kam zu schneller und vollständigerer Abheilung der Herpesläsionen. Allerdings muss dazu gesagt werden, dass auch an den Kontrollaugen die Infektion mild verlief; vielleicht ist dies auf eine etwaige Resistenz der Versuchstiere zurückzuführen.

Kaninchenversuch Nr. III

Am 16.7.1963 wurde mit einem weiteren Versuch begonnen. Im Unterschied

zu den anderen beiden Versuchen wurde das Kaninchen diesmal mit einem anderen Herpes-simplex-Stamm ("Angelotti") infiziert. Ausserdem wurde das Versuchstier nur 2 x täglich mit der 0,1 %-igen B 1321-Lösung behandelt. Die Behandlungsdauer betrug diesmal nur 15 Tage. 48 Stunden dauerte es, bis die Infektion anging. Trotzdem dann sofort die Behandlung einsetzte, hatte sich nach 72 Stunden heftige Keratitis verbunden mit Conjunctivitis an beiden Augen entwickelt. Nach 48-stündiger Therapie war noch keine einschlägige Besserung zu erkennen; lediglich die Sekretion aus dem Bindehautsack liess nach. Erst nach 4 Behandlungstagen zeigten sich die Anzeichen einer Besserung des Krankheitsbildes; die Zahl der Bläschen nahm ab und auch die durch sie teilweise verursachten Hornhauttrübungen schwächten sich ab. Am Kontrollauge hatte sich um diese Zeit wieder ein typisches Hornhautgeschwür gebildet, das bis zum Ende des Versuches unverändert blieb. Auffallend war auch eine starke Verengung der Pupille während der ganzen Versuchszeit am Kontrollauge. Am behandelten Auge waren am Ende des Versuches mit der Lupe noch einzelne kleinere Ulcera zu erkennen. Die akuten Erscheinungen an der Bindehaut waren abgeklungen. Die nur 2 x-ige tägliche Applikation einer 0,1 %-igen B 3121 Lösung dürfte doch nicht ganz ausreichen um die Herpesläsionen in ausreichendem Masse zu beeinflussen.

Kaninchenversuch Nr. IV

Beim letzten Versuch wurde wieder ein anderer Herpes-simplex-Stamm ("Schlotterbeck") als Infektionsquelle benutzt. Am 2.8.1963 wurde das Kaninchen infiziert und 24 Stunden später mit der Behandlung begonnen. Punktförmige Läsionen waren zu diesem Zeitpunkt bereits an der Cornea beider Augen zu erkennen. Behandelt wurde diesmal mit einer 0,2 %-igen Lösung der Substanz B 1321, zunächst 2 mal täglich. Trotz 24 stündiger Behandlung verstärkten sich die Herpesläsionen zu kleinen Ulcera. Daraufhin wurde 3 mal täglich die 0,2 %-ige Lösung appliziert. Jetzt machte die Heilung gute Fortschritte. Bereits nach 48 Stunden waren nur noch vereinzelte Geschwürchen an der behandelten Cornea zu sehen; zu einer Conjunctivitis war es diesmal fast gar nicht gekommen. Am Kontrollauge hatte sich wieder das typische Bild der Keratoconjunctivitis entwickelt. Nach 6 Behandlungstagen konnte man mit blossem Auge keine Hornhautveränderungen am behandelten Auge mehr entdecken, während das Kontrollauge eine dichte Trübung aufwies, die auch bis zum Ende des Versuches am 17.8.1963 (nach 15 tägiger Behandlung) bestehen blieb. Die akuten Erscheinungen an der Bindehaut waren dagegen abgeklungen. Vermutlich ist eine 0,2 %ige Lösung von B 1321 bei 3 mal täglicher Applikation ausreichend, um die Herpesläsionen in genügendem Masse bei der experimentellen Keratitis beeinflussen zu können. Es kam zu einer wesentlich schnelleren Abheilung, ohne

dass eine stärkere Reizung der Cornea zu beobachten war. Als Behandlungsdauer dürften 14 Tage ausreichend sein; bei allen 4 Versuchen waren nach diesem Zeitpunkt trotz weiterer Behandlung in 2 Versuchen keine wesentlichen Veränderungen mehr zu sehen. Entweder blieben die zurückbleibenden kleineren Geschwüre im weiteren Verlauf unbeeinflusst, oder sie waren sowieso schon vorher abgeheilt. Zu einem Herpesrezidiv ist es bei keinem der 4 Versuche gekommen, wohl einerseits deshalb, weil die Behandlungsdauer in jedem Falle ausreichend war und zum anderen, weil Herpesrezidive bei der experimentellen Keratoconjunctivitis des Kaninchens relativ selten beobachtet werden.

V. DIE THERAPIE DER HERPES-SIMPLEX-ERKRANKUNG BISHER UND NEUERE MÖGLICHKEITEN EINER THERAPIE

Bevor wir zur Besprechung einzelner pharmakologischer, experimenteller und klinischer Ergebnisse bei der Therapie mit CG 662 und dessen Derivaten kommen, seien einige allgemeine Ausführungen über die Herpes-simplex-Erkrankungen und deren Therapie vorausgeschickt.

Man versteht unter Herpes-simplex für gewöhnlich eine zu Rezidiven neigende chronische Virusinfektion. Der primäre Befall mit diesem Virus vollzieht sich oft schon in früher Kindheit (zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr vorwiegend in Form einer Gingivostomatitis herpetica). Diese Herpesstomatitis hinterlässt im allgemeinen eine lebenslängliche Immunität. Im Anschluss an die erste Auseinandersetzung des Organismus mit dem Herpesvirus persistiert dieses latent im Gewebe und kann nach Provokation durch verschiedene Vorgänge (Insolation, hohes Fieber, Menstruation usw.) wieder zur Ausbildung von Herpeseruptionen führen. Klinisch kann das Herpes-simplex-Virus verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen. Ausser der Stomatitis aphthosa sive herpetica und den verschiedenen Herpes-simplex-Formen (Herpes labialis, Herpes genitalis u. a.) werden auch das Aphthoid Pospischill, das Ekzema herpeticum, die Keratoconjunctivitis herpetica, die Meningoencephalitis herpetica und bei Säuglingen ein mit generalisierten Hautveränderungen und schwerer Hepatitis einhergehendes, zuweilen unter septischen Erscheinungen zum Tode führendes Krankheitsbild (Herpessepsis) durch das Herpesvirus verursacht.

Hinsichtlich der Therapie der durch das Herpes-simplex-Virus verursachten Krankheitsbildes ergibt sich eine ähnliche Situation wie bei den meisten Virus-erkrankungen: ein vollkommen wirkendes virusspezifisches Heilmittel gibt es

noch nicht. Die Vielzahl der mitgeteilten Behandlungsmethoden lässt dies bereits erkennen. Symptomatische Therapie, Bekämpfung der Sekundärinfektion, Versuche die Rezidivquote zu vermindern und Vaccinationen mit Herpes- oder anderen Antigenen sind die wesentlichen therapeutischen Verfahren. Auch zahlreiche Substanzen wurden bereits auf ihre klinische Wirksamkeit dem Herpes-simplex-Virus gegenüber geprüft. Die Skala reicht von den Sulfonamiden über die Corticosteroide, die Antimalariamittel wie Resochin oder Quensyl bis zum Fuadin und Urotropin und den Salicylaten. Wenn auch vereinzelte günstige Ergebnisse erzielt wurden, so waren die Resultate im ganzen doch unbefriedigend.

In den letzten Jahren wurde aber eine Reihe von Präparaten entwickelt, die den Ansatz zu einer wirkungsvollen Therapie dieser Virusinfektion erkennen lassen. Neben dem bereits besprochenen Spenitol, das aber nur in vitro das Herpes-simplex-Virus deutlich inaktiviert und dem JDU, das besonders bei der Keratitis herpetica virustatisch wirksam ist, dagegen weniger bei herpetischen Haut- und Schleimhautläsionen ist besonders das Xenelamin zu nennen. Xenelamin ist ein Antibiotikum, das aus *Penicillium funiculosum* stammt. ALTUCCI u. MITARBEITER (1960) haben dieses Präparat hinsichtlich seiner therapeutischen Wirksamkeit auf verschiedene herpetische Infektionen des Menschen untersucht. Die Berichte enthalten ermutigende Ergebnisse. Sie betonen aber, dass die Wirkung der Substanz in vivo ausserordentlich schwankend ist, was sie auf das Auftreten geschädigter Viren zurückführen. Tierexperimentell und im Kulturversuch zeigte sich jedenfalls eine ausgezeichnete Wirkung, welche durch gleichzeitige Gabe von Ascorbinsäure noch deutlich unterstützt wird. MERCADAL PEYRI (1961) berichtet über gute Erfolge bei Herpes facialis und progenitalis mit Xenelamin; die tägliche Dosierung betrug 1-1,5 g. WOLLENSAK (1963) erzielte günstige Ergebnisse bei herpetischen Entzündungen der Hornhaut mit dem Hemmstoff Parafluorphenylalanin. Ähnlich gute therapeutische Ergebnisse wurden von ihm mit 3,6-diaminoacridin (Proflavin) erreicht. Im Gegensatz zu anderen Antimetaboliten sind von Parafluorphenylalanin keine kanzerogenen oder mutagenen Eigenschaften bekannt. Die Wirkung der obengenannten Antimetaboliten auf das Herpes-Virus besteht nach FALKE (1963) in einer Abnahme der Infektiosität einerseits und in einer Hemmung des zytopathischen Effektes andererseits. Parafluorphenylalanin kann bei entsprechender Konzentration die Neubildung von Herpesviren bis auf 1 % reduzieren (FALKE, 1963). Mit einem Pyrimidin-Nucleosid (1- β -D-arabinofuranosylcytosin-hydrochlorid) = CA konnte UNDERWOOD (1963) ebenfalls die Herpeskeratitis bei Kaninchen erfolgreich behandeln. SCHNEWEIS (1963) zeigte, dass Chlorophyllin das Herpes-Simplex-Virus noch in einer Verdünnung von 10^{-7} inaktiviert. Diese Wirkung wird durch Lichteinfluss wesentlich verstärkt. Das Chlorophyllin greift dabei am Virus selbst an und wirkt nicht über eine Beeinflussung, der mit dem Chlorophyllin-Virusgemisch

infizierten Zellen. Leider sind die wirksamen Chlorophyllinkonzentrationen für therapeutische Zwecke nicht ausnutzbar, da sie erheblich cytotoxisch sind. WERNER (1963) stellte eine gute Hemmung von Herpes-simplex-Viren in bestimmten Zellkulturen durch Azauridin fest. Wegen der ebenfalls starken Toxizität dieses Mittels sind jedoch vorerst keine klinischen Ergebnisse zu erwarten.

VI. VERSUCHE UND ERGEBNISSE ANDERER AUTOREN MIT CG 662 UND DESSEN DERIVATEN BEI DER HERPES-SIMPLEX-ERKRANKUNG UND ANDEREN VIRUSINFEKTIONEN

Wie steht es nun mit der Antiviruswirksamkeit von CG 662 und dessen Derivaten bei der Herpeserkrankung und anderen Virusinfektionen?

Literatur und besonders klinische Erfahrungen sind bis jetzt noch recht spärlich. In Anwendung kam dieses Harnstoffderivat des Diphenylsulfons bei den verschiedensten Virusinfektionen am bebrüteten Hühnerei, im Tierversuch und beim erkrankten Menschen. Wenden wir uns einzelnen Ergebnissen zu: Zunächst einige pharmakologische Daten über die Grundsubstanz CG 662. Die Untersuchungen hierzu wurden in der pharmakologischen Abteilung der Fa. Grünenthal durchgeführt und von MÜCKTER u. MITARBEITER (1961) veröffentlicht. CG 662 ist geruch- und geschmacklos, im Wasser wenig löslich und bis zu Temperaturen von 90°C stabil. Toxikologisch ist diese Substanz ausserordentlich ungiftig. Die LD₅₀ für die Maus liegt bei oraler Verabreichung oberhalb von 8000 mg/kg, nach i.p. Gabe etwa bei 2000 mg/kg. Zur Ermittlung der semichronischen Toxizität wurden 2 Gruppen von je 10 weiblichen bzw. männlichen Ratten täglich 250 mg/kg CG 662 für die Dauer von 6 Wochen verabfolgt. Die Tiere zeigten während der gesamten Versuchsdauer keine Besonderheiten. Die Gewichtszunahme war völlig normal, das mehrmals untersuchte Blutbild zeigte keine alarmierenden Abweichungen, im Harn war ausser vereinzelt Leukozyten und Nierenepithelien kein pathologischer Befund zu erkennen. Auch die Untersuchung der am Ende der Versuchsreihe getöteten Tiere ergab weder makroskopisch noch mikroskopisch einen Anhalt für krankhafte Veränderungen. In weiteren Versuchen wurde festgestellt, dass die Substanz keine Wirkungen hinsichtlich Analgesie, Entzündungshemmung, Diurese und Chlorese besitzt. Chronische Toxizitätsversuche wurden inzwischen an Ratten durchgeführt und von MICHAEL (1963) mitgeteilt. Ratten beiderlei Geschlechts bekamen 26 Wochen lang 100

bzw. 1000 mg/kg CG 662 oral. Diese Dosen entsprechen etwa den 2,5-25fachen der für den Menschen angenommenen Tagesdosis von 2 g/Tag. Die Tiere der Kontrollgruppe erhielten nur ein Placebopräparat. Das Allgemeinbefinden der Tiere war während der gesamten Versuchszeit nicht beeinträchtigt. Futterverbrauch, Trinkmenge und Körpergewicht waren bei den Kontrollen und den behandelten Tieren gleich. Auch Blutbild, Hämoglobinwerte, Harnwerte und Leberfunktionsproben blieben während des Versuches im Rahmen der Norm. Pathologische makro- und mikroskopische Befunde wurden an den verschiedensten Organen nach Abschluss des Versuches nicht festgestellt. Zur Prüfung eines teratogenen Effektes wurden Ratten von 1- bis zum 20. Tag der Gravidität mit 1000 mg/kg CG 662 pro die oral behandelt. Wurfgrösse, Geburtsgewicht und Absterberate der Jungen von CG 662-Ratten entsprachen der Kontrolle. Missbildungen traten nicht auf, weder makroskopisch noch mikroskopisch. Erwähnt sei noch, dass CG 662 weder antibakterielle noch antimykotische Eigenschaften besitzt.

Einen virustatischen Versuch mit CG 662 führten als erste MÜCKTER u. MITARBEITER (1961) bei der experimentellen Infektion der weissen Maus mit Influenzaviren durch. Diese Virusinfektion war mit 100-125 mg CG 662/kg erfolgreich zu beeinflussen. Es konnte eine deutliche Verzögerung des Absterbeverlaufs erreicht werden, darüber hinaus überlebten in einer Reihe von Versuchen bis zu 50 % der behandelten Tiere. LIU u. FERLAUTO (1961) bestätigten in eigenen Versuchen die virushemmende Wirkung von CG 662 bei der experimentellen Influenza-Infektion der Maus. Weiterhin stellten sie fest, dass CG 662 auch am bebrüteten Hühnerei eine virustatische Wirkung gegenüber dem Influenza-Virus-PR 8 besitzt: Die Menge von 40 mg CG 662/Ei fanden sie als gut verträglich. Zwar konnte mit einer einzigen Gabe von CG 662 keine Beeinflussung des Hämagglutinationstitors in der Allantoisflüssigkeit der infizierten Eier festgestellt werden, doch war eine deutliche Antiviruswirksamkeit zu sehen, wenn wiederholt kleinere Dosen gegeben wurden. Da CG 662 wenig wasserlöslich ist und da bei verschiedenen Virusinfektionen lösliche Verbindungen benötigt werden, wurden Derivate des CG 662 von der Fa. Grüenthal entwickelt und in die Untersuchungen miteinbezogen. Bei diesen Derivaten wurden mit Hilfe verschiedener chemischer Substituenten Wasserlöslichkeit erreicht, ohne dass das Grundmolekül verändert wurde.

MICHAEL (1963) prüfte die Viruswirksamkeit von CG 662 und verschiedener Derivate bei Ektromelie-, Mengo-, Theiler-, Vaccinia- und Herpesvirusinfektion an Mäusen und Kaninchen. Bei Theiler-, Mengo- und Ektromelieinfektion war keine Wirkung nachweisbar. Bei Vacciniaviren konnte er dagegen bei oraler bzw. parenteraler Behandlung sofort nach der Infektion vorgenommen, eine gewisse therapeutische Wirksamkeit feststellen. Bei der intracerebralen Herpes-

infektion der Maus erwiesen sich häufige Gaben von CG 662 oder eines seiner Derivate ebenfalls als wirksam. Am Kaninchen erprobte er CG 662 und einige Derivate bei der experimentellen Herpeskeratitis. Eine CG 662-Salbe zeigte allein keine Wirkung. Ein abgeschwächter Verlauf der Infektion liess sich an den Augen oral mit CG 662 behandelter Tiere nachweisen. Da das stark unlösliche CG 662 offensichtlich nicht aus der Selbengrundlage in wirksamer Menge abgegeben wird, versuchte er mit wasserlöslichen Derivaten weiterzukommen. Die lokale Anwendung einer 0,1 %-igen Lösung des Derivates B 1334 brachte bei dreimaliger täglicher Applikation und Behandlungsbeginn 24 Stunden post infektionem eine deutliche Wirkung. Aber erst mit dem Präparat B 1320 gelang eine völlige Unterdrückung der Herpesentwicklung am behandelten Auge durch eine 0,2 %-ige Lösung.

Klinische Versuche mit CG 662 führten STÜTTGEN (1963), SCHÖNENBERG (1963), MICHAEL (1963), ALEXANDER u. NEUHAUS (1963) und NASEMANN (1963) durch. SCHÖNENBERG (1963) wandte CG 662 bei 150 Fällen von Poliomyelitis an. Es war lediglich eine rein klinische Beobachtung möglich ohne virologische Kontrolle und ohne Vergleiche an nicht behandelten Patienten. 77,8 % heilten völlig, 12,2 % zeigten leichte Restparesen, bei 6,7 % blieben schwere Paresen zurück, 3,3 % starben. STÜTTGEN (1963) behandelte die im Frühjahr 1962 im Raum Aachen aufgetretene Pockenepidemie mit CG 662 bei 33 echten Pockenerkrankungen und über 100 Quarantänefällen. Die Dosierung betrug 2-3 g täglich über mindestens 14 Tage. Nach seiner Auffassung war der Verlauf sehr viel milder als erwartet werden konnte.

MICHAEL u. MITARBEITER (1963) führten Therapieversuche mit CG 662 bei Masern und Varizellen durch. Die Behandlung wurde bei beiden Erkrankungen zu den verschiedensten Zeiten der Inkubationsphase und der klinischen Manifestation vorgenommen. Obwohl manche Fälle einen deutlich milderen Verlauf zeigten, konnten sie nicht den Eindruck gewinnen, dass CG 662 in der Lage ist, Masern und Windpocken zu heilen.

Grossangelegte klinische Untersuchungen wurden von ALEXANDER u. NEUHAUS (1963) durchgeführt.

An 106 Kranken prüften sie die Wirksamkeit des Virustatikum CG 662. Als Tagesdosis wurden Erwachsenen 2 g (täglich 2 x 2 Dragees zu je 250 mg in 6-stündigen Abständen, Kindern 50 mg/kg Körpergewicht) verabreicht. Die Verträglichkeit war durchwegs gut. Magenbeschwerden oder allergische Krankheiten traten nicht auf. Kontrollen des Urinstatus, des Blutbildes einschliesslich der Thrombozyten, der Leberfunktionsproben und der Stuhluntersuchungen vor und nach der Therapie ergaben ausser bei einigen Kranken der Hepatitisgruppe keine Abweichungen von der Norm. Im einzelnen handelte es sich um folgende Virusinfektionen; Herpes zoster, Herpes simplex, Parotitis epidemica, Virus-

meningitis, Poliomyelitis, Viruspneumonie, Hepatitis infektiosa, Masern, Varizellen und Ornithose. Hinweise auf eine erfolgversprechende Therapie mit dem Virustatikum zeigte sich vor allem beim Herpes simplex, beim Herpes zoster und bei der Parotitis epidemica. Bei der Virusgrippe und der infektiösen Mononukleose konnte die Überlegenheit der virustatischen Behandlung gegenüber einer symptomatischen Therapie eindeutig festgestellt werden. Bei der infektiösen Hepatitis raten die beiden Autoren zur Vorsicht, da sie in einigen Fällen einen negativen Einfluss von CG 662 auf die vorgeschädigte Leber nicht ausschliessen konnten. Bei den Patienten mit Poliomyelitis, Masern, Varizellen und Viruspneumonie ist die Zahl der Fälle zu klein um eine allgemeine gültige Aussage machen zu können, obwohl die Erkrankungen unter dem Einfluss der Behandlung mit CG 662 einen abgekürzten Verlauf zeigten. Bei den Herpes-simplex Erkrankungen handelte es sich jeweils um einen Fall von Herpes labialis, Herpes nasalis, Herpes ophthalmicus und Herpes am Penis; alle Krankheitserscheinungen klangen bei der Behandlung am 2. oder 3. Tage ab.

Bei den 4 Fällen von Herpes zoster fiel unter der Medikation von CG 662 die Temperatur in 1-3 Tagen ab. Nach 2-3 Tagen hörten die Schmerzen auf, nach 3-5 Tagen begannen die Bläschen einzutrocknen und nach 5-10 Tagen kam es zur völligen Ausheilung des Krankheitsprozesses. Bei anderen zum gleichen Zeitpunkt beobachteten und nicht mit CG behandelten Herpes zoster Erkrankungen nahm die Krankheit den üblichen schwereren und längeren Verlauf. NASEMANN (1964) untersuchte zunächst CG 662 und 5 Derivate in der He La-Zellkultur und im Eiversuch hinsichtlich einer Hemmwirkung auf das Herpes simplex- und das Vaccinevirus. Hierbei wurden 39 Kulturversuche und 323 Impfungen von Bruteiern durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass einige der CG 662 Abkömmlinge wesentlich wirksamer als die Grundsubstanz selbst waren. Anhand von 2 Tabellen seien die Ergebnisse aufgezeigt:

TABELLE I

Wirksame Konzentrationen von CG 662
und dessen Derivaten in der He La-Zellkultur
gegenüber dem Herpes-simplex-Virus

CG 662:	deutliche Hemmwirkung mit 0,3 mg/cm ³	Kulturmedium
B 1101:	deutliche Hemmwirkung mit 0,3 mg/cm ³	Kulturmedium
B 1308:	deutliche Hemmwirkung mit 0,1 mg/cm ³	Kulturmedium
B 1320:	totale Hemmwirkung mit 0,1 mg/cm ³	Kulturmedium
B 1321:	deutliche Hemmwirkung mit 0,02 mg/cm ³	Kulturmedium
B 1321:	totale Hemmwirkung mit 0,03 mg/cm ³	Kulturmedium

TABELLE II

Wirksame Konzentrationen von CG 662
und dessen Derivaten
in der Eikultur
gegenüber dem Herpes-simplex-Virus

CG 662:	bei 0,5	mg/Ei	leichte Hemmwirkung
B 1101:	bei 2	mg/Ei	gute Hemmwirkung
B 1320:	bei 1	mg/Ei	deutliche Hemmwirkung
B 1321:	bei 0,75	mg/Ei	gute Hemmwirkung
B 1321:	bei 1,5	mg/Ei	totale Hemmwirkung

Von den geprüften Substanzen erwies sich also das B 1321 als das am stärksten wirksame Mittel. Die Wirkung der Substanzen auf das Vaccinevirus war sowohl in der He-La-Zellkultur als auch im Brutei weniger gut, aber doch deutlich feststellbar. Die Hemmwirkung wurde am Ausbleiben des cytopathischen Effektes nach Betrachtung mit dem Kulturmikroskop registriert. Es wurde dabei bemerkt, dass man sich auf die lichtoptische Beurteilung nicht sicher verlassen kann. Die bei lichtoptischer Kontrolle scheinbar voll wirksamen virustatischen Konzentrationen reichten doch nicht immer aus, um die Virusmultiplikation total aufzuheben. Die elektronenmikroskopische Beurteilung des Hemmeffektes war zuverlässiger. Leider sind das B 1321 und andere wirksame Derivate dieser Reihe zu toxisch für eine interne Therapie. Das ist auch die Ursache für die bisher ausschliesslich klinische Überprüfung der Grundsubstanz CG 662, die als einzige so wenig toxisch ist, dass auch bei längerer Zufuhr keine Nebenwirkungen auftreten. NASEMANN (1964) behandelte mit CG 662 68 Patienten mit folgenden Krankheiten und einer Dosierung von 4 x 2 Tabletten = 2 g/die 1 Woche lang:

TABELLE III

Diagnose	Zahl der Patienten
Herpes zoster	26
Varizellen	1
Herpes simplex einschliesslich Herpes genitalis	37
Stomatitis aphthosa	2
Ekzema herpeticatum	1
Ekzema vaccinatum	1

Seitdem er das CG 662 zur Zostertherapie benützt, hat er keine einzige Komplikation mehr beobachtet. Alle Fälle heilten in 8-10 Tagen ab, ohne dass stärkere neuralgische Schmerzen zurückblieben, sogar bei sehr alten Patienten. Beim Herpes simplex liessen sich Rezidive auch mit CG 662 nicht verhindern. Wie bei der Therapie mit Spenitol und JDU ist auch bei CG 662 die frühzeitige Applikation sehr wichtig. Der Verlauf der Herpes-simplex-Infektionen wurde dadurch abgekürzt, und die Herpesläsionen heilten schneller ab.

VII. DISKUSSION

Wie bei anderen Virustatika ist auch beim CG 662 der Wirkungsmechanismus noch nicht geklärt. Auch über den Ort des Angriffspunktes im infizierten Wirtsorganismus besteht keine Klarheit. MÜCKTER u. MITARBEITER (1961) schliessen auf Grund ihrer oben mitgeteilten Versuchsergebnisse zumindest aus, dass der therapeutische Effekt bei den behandelten Virusinfektionen auf dem Umweg über die Einwirkung einer sehr oft vorhandenen bakteriellen Superinfektion zustande kommt. LIU (1961) nimmt als möglichen Wirkungsmechanismus für CG 662 eine Beeinflussung der Virusnukleinsäure an, weil die Hämagglutinationstiter von Lungensuspensionen von Tieren, die mit Influenzaviren infiziert und mit CG 662 behandelt worden waren, sich nicht von denen der Kontrollen unterschieden. Dagegen war die $Ei_{ID_{50}}$ von Lungensuspensionen behandelter Tiere gegenüber den Kontrollen deutlich gesenkt. Man könnte daraus schliessen, dass CG 662 die Virusnukleinsäuresynthese in den infizierten Lungen, nicht aber die Synthese der Virusproteinhülle beeinflusst. Diese Verhältnisse und auch den Stoffwechsel der Substanz im tierischen und menschlichen Organismus aufzuklären sind im Gange. PÖTSCH (1963), der ebenfalls den Einfluss von Diphenylsulfonderivaten auf die Vermehrung von Herpes-simplex-Viren in Zellkulturen untersucht hat, stellte fest, dass diese Präparate die intrazelluläre Vermehrung der Viren verhindern. Bei völliger Atoxizität gegenüber gesunden Zellen seien die Diphenylsulfonderivate bemerkenswerterweise für die virusinfizierte Zelle deutlich toxisch. Auch bei vorsichtiger und zurückhaltender Betrachtung der Ergebnisse, die in Zellkulturen, am bebrüteten Ei, am Versuchstier und beim virusinfizierten Menschen mit CG 662 erzielt wurden, sprechen doch eine Reihe obengenannter eindeutiger Erfolge für eine gute Viruswirksamkeit dieser Substanz. Obwohl das CG 662 in vitro von einigen Derivaten hinsichtlich der Virusinaktivierung übertroffen wird, hat es klinisch einen deutlichen erkennbaren Effekt.

Das Wirkungsspektrum der Substanz lässt sich allerdings noch nicht mit Sicherheit angeben, da die klinischen Prüfungen erst am Anfang stehen und deshalb noch keine endgültigen und verbindlichen Aussagen gemacht werden können. Die besten therapeutischen Ergebnisse mit CG 662 wurden bisher von allen oben- genannten Autoren bei der Herpes-simplex-Erkrankung und beim Herpes zoster erzielt. Es ist als ein grosser Erfolg zu bezeichnen, wenn heute für die Praxis die Anwendung von CG 662 bei der Zostertherapie bereits empfohlen werden kann. Zusammen mit Vitamin B₁₂ ist auch bei starken zosterischen Neuralgien ein Erfolg zu erwarten. Auch bei den verschiedenen Erscheinungsformen des Herpes simplex kann das Präparat klinisch eingesetzt werden; eine möglichst frühe Applikation ist freilich notwendig. Eine gute therapeutische Wirkung scheint auch bei der Monozytenangina, Mumps und bei der Virusgrippe vorhanden zu sein. Auch die ersten Beobachtungen bei der Behandlung der Variola sind ermutigend verlaufen. Grossversuche in Gebieten, wo Pocken endemisch auftreten, sind angelaufen. Auch hier müssen erst die therapeutischen Ergebnisse abgewartet werden, bevor ein endgültiges Urteil gefällt werden kann. Bei allen anderen klinischen Prüfungen konnte entweder keine Wirkung erzielt werden oder der erkennbare therapeutische Effekt war nicht eindeutig auf die Anwendung des Präparates zurückzuführen. Weitere experimentelle und klinische Prüfungen der Grundsubstanz und der Derivate sind schon deshalb notwendig und erfolgversprechend, weil bisher alle Substanzen bei denen eine Viruswirksamkeit festgestellt wurde bis auf wenige Ausnahmen (JDU und Spenitol z.B.) wegen zu grosser Toxizität klinisch nicht eingesetzt werden konnten. Dagegen führten alle pharmakologischen und toxikologischen Untersuchungen, die mit CG 662 durchgeführt wurden, zu günstigen Resultaten. Bis jetzt wurde weder eine akute noch eine chronische Toxizität bei Verabreichung dieses Mittels beobachtet; weder im Tierversuch noch beim Menschen wurden Anzeichen einer Organtoxizität festgestellt. Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, wie sie bei verschiedenen anderen klinisch erprobten Virustatika bemerkt wurden, sind selbst bei einer Dosis von 3 g CG 662/die nicht aufgetreten. In diesem Zusammenhang muss aber darauf hingewiesen werden, dass die verschiedenen Virusarten auch eine Chemoresistenz entwickeln können. LODO u. MITARBEITER (1963) stellten dies gegenüber dem JDU in Versuchen mit dem Vaccinevirus fest. Im Hinblick darauf wird man gerade beim rezidivierenden Herpes simplex nicht auf die Immunisationsbehandlung verzichten können.

Verschiedene wasserlösliche Derivate von CG 662 waren, wie erwähnt, der Grundsubstanz hinsichtlich der Virusinaktivierung in vitro deutlich überlegen. Leider sind diese Derivate zu toxisch für eine interne Therapie. Bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen mit B 1321 bei der experimentellen Keratoconjunctivitis herpetica des Kaninchens bewährte sich dieses

Präparat aber durchaus. NASEMANN (1964) weist darauf hin, dass einer Lokalbehandlung der menschlichen Haut mit B 1321-Salbe keine grundsätzlichen Bedenken entgegenstehen würden. Wenn MICHAEL (1963) berichtet, dass er mit CG 662-Salbe bei der Herpeskeratitis des Kaninchens keine Wirkung gesehen habe, so ist das auf die sehr starke Wasserunlöslichkeit dieser Substanz zurückzuführen; offenbar wird CG 662 nicht in wirksamer Menge aus der Salbengrundlage abgegeben. Diese Bedenken sind aber für die gut lösliche Verbindung B 1321 hinfällig. Aufgaben weiterer Arbeiten müsste es sein, innerhalb der CG 662-Reihe nach Verbindungen zu suchen, die einerseits klinisch so wirksam sind wie B 1321 in vitro und im Tierversuch und andererseits so gut verträglich für den menschlichen Organismus wie CG 662. Ausserdem wäre noch zu prüfen, ob eventuell das Anwendungsgebiet dieser Präparate noch auf andere Viruserkrankungen ausgedehnt werden kann. Zwar werden experimentelle Befunde, die eine therapeutische Wirkung einer chemischen Verbindung bei Virusinfektionen beweisen sollen, auch heute noch mit grosser Skepsis aufgenommen, da sich schon zu oft die Substanz in vivo als völlig wirkungslos erwiesen hat, doch ist man sich darüber einig, dass beim jetzigen Stand unseres Wissens über die Chemotherapie von Virusinfektionen jeder Weg, der aussichtsreich erscheint weitergegangen werden muss, auch wenn man nicht voraussagen kann, ob und wie weit man damit zum Ziel gelangt.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

Zunächst wird in einem kurzen Überblick über die Entwicklung der Virusforschung gezeigt, wie sehr erst durch die Schaffung technischer Voraussetzungen der rapide Fortschritt der Virologie ermöglicht wurde; auf den entscheidenden Einfluss des Elektronenmikroskops für die Erforschung der Virusmorphologie und das Ultramikrotom für die Herstellung von Gewebsschnitten wird in diesem Zusammenhang hingewiesen. Nach einer kurzen Definition des Begriffes "Virus" werden zum besseren Verständnis des folgenden die besonderen Merkmale der Virusvermehrung dargelegt. Die Virustherapie im allgemeinen wird erörtert und die Therapie mit chemotherapeutischen Substanzen bei Virusinfektionen näher beschrieben, da bisher kaum Ansatzpunkte vorliegen, eine in vivo manifeste Virusinfektion anders zu beeinflussen als auf chemotherapeutischem Wege. Die grosse Zahl der bisher geprüften Substanzen (bereits 1952 über 4000) wird erwähnt und das unbefriedigende Verhältnis zwischen den guten Ergebnissen in

vitro und den negativen in vivo hervorgehoben; eine Ausnahme davon machen bestimmte grosse Virusarten, die, vermutlich wegen ihres Reststoffwechsels, durch einige Antibiotika und Sulfonamide gut zu beeinflussen sind. Mehrere Substanzen, die -zunächst aber nur in vitro- eine virushemmende Wirkung zeigten, werden besprochen. 3 Präparate aus der Gruppe der Thiosemicarbazone, der Biguanide und der halogenierten Uracile werden im folgenden genauer untersucht, da man mit ihnen beim virusinfizierten Menschen zum Teil gute Behandlungserfolge erzielte. Nach diesen einleitenden Darstellungen werden die eigenen Versuche mit B 1321 geschildert. B 1321 ist ein Derivat der Substanz, die unter der Prüfbezeichnung CG 662 läuft und ein Harnstoffderivat des Diphenylsulfons darstellt. B 1321 wurde ebenso wie CG 662 von der Firma Grünenthal entwickelt und im Rahmen dieser Arbeit an der experimentellen Herpeskeratitis des Kaninchens getestet. 5 Kaninchen wurden für die 4 Versuche mit B 1321 herangezogen. Der 1. Versuch erstreckte sich über 28 Tage. Verwendet wurde eine 0,1 %-ige Lösung der Substanz bei dreimaliger täglicher Applikation. Beim zweiten Versuch, der an zwei Tieren gleichzeitig durchgeführt wurde, waren Versuchsdauer und Behandlung dieselben wie vorher. Bei Versuch III war die Behandlungsdauer 14 Tage bei nur zweimaliger täglicher Applikation des Medikamentes. Der letzte Versuch erstreckte sich über 14 Tage; im Unterschied zu den drei vorhergehenden wurde diesmal eine 0,2 %-ige Lösung von B 1321 bei dreimaliger Applikation pro die verwendet. Als Infektionsquelle diente bei Versuch I und II derselbe Herpes-simplex-Stamm ("Leonidas genitalum"), bei Versuch III und IV verschiedene Stämme ("Angelotti und Schlotterbeck"). Als Fazit der Versuchsreihe ergab sich, dass eine 14 tägige Behandlung mit einer 0,2 %-igen Lösung von B 1321 bei dreimaliger täglicher Applikation ausreichend sein dürfte um die Herpesläsionen bei der experimentellen Keratitis in genügendem Masse zu beeinflussen. Als günstig erwies sich vor allem die frühzeitige Anwendung der Substanz d.h. gleich nach Auftreten der Herpesbläschen am infizierten Auge. Es kam zu schneller Abheilung mit zarter Narbenbildung. Im nächsten Abschnitt wird gezeigt, dass es auch bei der Therapie des durch das Herpes-simplex-Virus verursachten Krankheitsbildes kein vollkommen wirkendes virusspezifisches Heilmittel gibt. Einzelne Präparate, die in letzter Zeit entwickelt wurden und hoffnungsvolle Ansätze für eine Therapie dieser Erkrankung erkennen lassen, werden besprochen. Die Behandlungserfolge, die mit der Grundsubstanz CG 662 bei den verschiedensten Virusinfektionen von einigen Autoren erzielt wurden, werden mitgeteilt. Die Substanz, die im Gegensatz zu anderen Präparaten sehr wenig toxisch ist, wurde oral verabreicht. Die besten Ergebnisse wurden bei den Erscheinungsformen der Herpes-simplex-Infektion und beim Herpes-zoster erzielt. Wegen der geringen Wasserlöslichkeit ist das Präparat aber nicht in Salbenform zu verwenden. B 1321 dagegen ist gut

wasserlöslich und erwies sich in vitro der Grundsubstanz und auch den Derivaten hinsichtlich der Hemmung auf das Herpes-simplex-Virus deutlich überlegen. Bei der experimentellen Keratitis herpetica bewährte sich B 1321 durchaus und eine Lokalbehandlung der menschlichen Haut mit B 1321 Salben stehen keine grundsätzlichen Bedenken entgegen. Für eine interne Therapie ist die Substanz leider zu toxisch.

IX. NACHWORT

Herrn Professor Dr. NASEMANN möchte ich am Ende dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen für die freundliche Überlassung des Themas, die wertvollen Ratschläge bei der Ausführung dieser Arbeit, sowie für die grosszügige Überlassung und Einsichtnahme des Literaturmaterials der dermatologischen Bibliothek. Herrn Dr. Dr. BOSSE und der medizinisch-technischen Assistentin Frau SCHLOTTER danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

X. LITERATURVERZEICHNIS

(1.) M.ALEXANDER, G.NEUHAUS:

Klinische Erfahrungen mit dem Virustatikum CG 662 in der inneren Medizin, insbesondere bei der Behandlung der Virusgrippe und der infektiösen Mononukleose.

Dtsch.med.Wschr.33, 1598 (1963)

(2.) B.ALMBERG:

Fünf Jahre praktische Erfahrungen in der Prophylaxe und Unterdrückung der klinischen Influenza mit N^1 , N^1 -anhydrobis (beta-hydroxyäthyl) biguanid-HCL (ABOB).

Zbl.Arbeitsmed.9, 295 (1959)

(3.) P.ALTUCCI, F.MAGRASSI, G.A.BUONANNO, G.LORENZETTI, U.SAPIO:

Xenelamin: Its uses and chemotherapeutical action in various viral infetions. Its action in herpetic viral activity.

Panminerva Med.2, 490 (1960)

(4.) P.ALTUCCI, F.MAGRASSI, G.A.BUONANNO, G.LORENZETTI, U.SAPIO:

Use in humans of a synthetic drug, xenelamin, with chemotherapeutic activity in various viral infections.

Minerva Med.51, 233 (1960)

(5.) D.J.BAUER:

The antiviral and synergic actions of isatinthiosemicarbazone and certain phenoxypyrimidines in vaccinia infection in mice.

Brit.J.exp.Path.36, 105 (1955)

(6.) M.BOCK: Thiosemicarbazone. Wirkung bei experimentellen Pockeninfektionen der Maus.

Z.Hyg.Infekt.Kr.143, 480 (1957)

(7.) B.A.BRIODY, C.STAMMARD:

The effect of proflavine on the growth of viruses in the chick embryo.

J.of.Immunol.67, 423 (1951)

(8.) J.W.BURNETT, S.L.KATZ:

A Study of the use of 5-iodo-2'-deoxyuridin in cutaneous herpes simplex.

J.invest.Derm.40, 7 (1963)

IX. NACHWORT

Herrn Professor Dr. NASEMANN möchte ich am Ende dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen für die freundliche Überlassung des Themas, die wertvollen Ratschläge bei der Ausführung dieser Arbeit, sowie für die grosszügige Überlassung und Einsichtnahme des Literaturmaterials der dermatologischen Bibliothek. Herrn Dr. Dr. BOSSE und der medizinisch-technischen Assistentin Frau SCHLOTTER danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

X. LITERATURVERZEICHNIS

(1.) M.ALEXANDER, G.NEUHAUS:

Klinische Erfahrungen mit dem Virustatikum CG 662 in der inneren Medizin, insbesondere bei der Behandlung der Virusgrippe und der infektiösen Mononukleose.

Dtsch.med.Wschr.33, 1598 (1963)

(2.) B.ALMBERG:

Fünf Jahre praktische Erfahrungen in der Prophylaxe und Unterdrückung der klinischen Influenza mit N¹, N¹-anhydrosis (beta-hydroxyäthyl) biguanid-HCL (ABOB).

Zbl.Arbeitsmed.9, 295 (1959)

(3.) P.ALTUCCI, F.MAGRASSI, G.A.BUONANNO, G.LORENZETTI, U.SAPIO:

Xenelamin; Its uses and chemotherapeutical action in various viral infetions. Its action in herpetic viral activity.

Panminerva Med.2, 490 (1960)

(4.) P.ALTUCCI, F.MAGRASSI, G.A.BUONANNO, G.LORENZETTI, U.SAPIO:

Use in humans of a synthetic drug, xenelamin, with chemotherapeutic activity in various viral infections.

Minerva Med.51, 233 (1960)

(5.) D.J.BAUER:

The antiviral and synergic actions of isatinthiosemicarbazon and certain phenoxypyrimidines in vaccinia infection in mice.

Brit.J.exp.Path.36, 105 (1955)

(6.) M.BOCK: Thiosemicarbazon. Wirkung bei experimentellen Pockeninfektionen der Maus.

Z.Hyg.Infekt.Kr.143, 480 (1957)

(7.) B.A.BRIODY, C.STAMMARD:

The effect of proflavine on the growth of viruses in the chick embryo.

J.of.Immunol.67, 423 (1951)

(8.) J.W.BURNETT, S.L.KATZ:

A Study of the use of 5-iodo-2' deoxyuridin in cutaneous herpes simplex.

J.invest.Derm.40, 7 (1963)

- (9.) TH.E.BURNEY, O.J.GOLUB:
The effect of certain enzyme inhibitors on the activity and growth of Psittacosis-Virus.
J.Immunol.60, 213, (1948)
- (10.) J.H.CONOLLY, G.W.A.DICK, C.M.B.FIELD:
A Fatal case of progressive vaccinia.
Brit.med.J.1962, I, 1315-1317
- (11.) W.C.CUTTING, R.H.DREISBACH, R.M.HALPERN, E.A.IRWIN,
D.W.JENKINS, F.PRÖSCHER, H.B.TRIPI:
Chemotherapy of virus infections.
J.of Immunol.57, 379 (1947)
- (12.) J.J.DALY, E.JACKSON:
Vaccinia gangraenosa treated with N.-methylisatin- β -thiose-micarbazone.
Brit.med.J.1962, II, 1300-1301
- (13.) E.DAVIDSON, F.G.HAYHOE:
Prolonged generalized vaccinia complicating acute leukaemia.
Brit.med.J.1962, II, 1298-1299
- (14.) L.DICKINSON u. M.THOMPSON:
The antiviral action of thyreo- β -phenylserin.
Brit.J.Pharmacol.12, 66 (1957)
- (15.) D.B.DRUM, J.H.SMITH:
Incorporation of halogenated pyrimidines into the deoxyribonucleic acids of bacterium coli and its bacteriophages.
Nature, 174, 305 (1954)
- (16.) B.DUPERRAT:
Le virustat en dermatologie.
Sem.thop.39, 686 (1963)
Ref.Zbl.Haut u. Geschlkr.114, 278 (1963)
- (17.) M.D.EATON:
Chemotherapy of virus and rickettsial infections.
Annual Rev.Mikrobiol.4, 232 (1950)
- (18.) M.D.EATON, F.S.CHEEVER, Ch.G.LEVENSON:
Further observations of the effect of acridines on the growth of viruses.
J.of Immun.66, 463 (1951)

- (19.) M.D.EATON, Ch.G.LEVENSON, M.E.PERRY:
Inhibition of the growth of viruses in the chick embryo by aromatic diamidines.
J. of Immunol. 68, 1 (1952)
- (20.) D.FALKE: Hemmung der Synthese des Herpes-simplex-Virus durch p-Fluorphenylalanin.
Vortrag beim III. Internationalen Kongress für Chemotherapie, Stuttgart 1963
- (21.) General Practitioner Research Group:
Practitioner 185, 795 (1960)
- (22.) R.GÖNNERT:
Die Chemotherapie der Virusinfektionen und ihre Problematik.
Fortschr. Med. 70, 241, 287, 311, 345 (1952)
- (23.) J.HAGLIND:
Vortrag beim I. Symposium für Chemotherapie in Stockholm vom 28.X.1960.
- (24.) S.P.HALL-SMITH, M.J.CORRIGAN and M.J.GILKES:
Treatment of herpes simplex with 5-jodo-deoxyuridine.
Brit.med.J. 1962, II, 1515
- (25.) D.HAMRE, J.BERNSTEIN, R.DONOVICK:
Studies on chemotherapy of vaccinia viruses.
II. The activity of some thiosemicarbazones.
J. Immun. 67, 305 (1951)
- (26.) A.HERRLICH, M.BEDNARA:
Die Beeinflussung der Begleitkeime der Kälberlymphe durch Supronal, Penicillin und Streptomycin.
Z. Hyg. 131, 460 (1950)
- (27.) R.HERTZBERG:
The use of JDU in the treatment of herpes-simplex-keratitis.
Med.J.Aust. 50, I, 13 (1963)
Ref. Zbl. Haut u. Geschl. Kr. 115, 226 (1964)
- (28.) E.J.HOPKINS, A.M.PYE, M.SOLOMON, S.SOLOMON:
Controlled trial of "Virugon" in treatment of measles.
Brit. med. J. S. 1263 (1961)

- (29.) H.HOLZMANN:
Zur Herpes-simplex-Therapie in der Dermatologie mit 5-jod-
-2-desoxyuridin.
Zbl.Haut u. Geschl.Kr.86-88 (1963)
- (30.) K.HUMMEL u. G.REIMOLD:
Über die Wirkung polymerer Präparate bei der experimentel-
len murinen Poliomyelitis.
Klin.Wschr. S.1012 (1954)
- (31.) D.JANKE: Die medizinische Mykologie auf dem 8. Internationalen Kon-
gress für Botanik in Paris vom 1.-15. Juli 1954.
Hautarzt 6, 91 (1955)
- (32.) H.E.KAUFMANN, G.M.HOWARD:
Therapy of experimental herpes simplex Keratitis.
Invest.Ophthal.1, 561 (1962)
- (33.) H.E.KAUFMANN:
Le traitement d'1 herpès ophthalmique.
Med.et.Hyg.21, 21 (1963)
- (34.) H.E.KAUFMANN:
Chemotherapy of virus diseases
Vortrag beim III.Internat.Kongress für Chemotherapie, Stutt-
gart 1963.
- (35.) G.A.KAUSCHE, F.HAHN u. L.SCHLEITH:
Über virushemmende Stoffe der Triphenylmethanreihe
Z.Naturforsch.5b, 87 (1950)
- (36.) W.KIKUTH, M.BOCK, R.GÖNNERT:
Untersuchungen zur Kollidonwirkung bei Viren.
Z.Naturforsch.3b, 342 (1948)
- (37.) K.KINUGAWA, H.HADANO, J.OGUMA, N.WATANABE:
Effect of JDU on herpetic-keratitis.
J.Clin.Ophthal.17, 5 (1963)
- (38.) K.KINUGAWA, H.HADANO, J.OGUMA, N.WATANABE:
Experience on treatment of herpetic keratitis with JDU.
J.Clin.Ophthal.17, 59 (1963)
- (39.) H.KLEINSCHMIDT:
Versuche mit ABOB zur Prophylaxe und Therapie bei Masern
und Varizellen.
Münch.med.Wschr.104, 2294 (1962)

- (40.) PR.LAIBOM, TW.SERY, J.H.LEOPOLD:
The treatment of herpes keratitis with 5-jodo-2'-deoxyuridine (JDU).
Arch.Ophthal.Chikago 70, 52 (1963)
- (41.) D.LIU, R.J.FERLAUTO:
Comparison of anti-influenza effects on four synthetic compounds.
Vortrag beim II.Internat.Sympos.f.Chemotherapie, Neapel 1961
- (42.) B.LODO, S.MUNTONI, W.TERRARI:
Inhibitory action in vitro and in vivo of 5-jododesoxyuridine on vaccinia virus.
Boll.Soc.Ital.Biol.Sper,38, 1 (1963)
- (43.) J.MERCADAL PEYRI, y J.ORIOL MERCADAL PEYRI:
Experiencias con una nueva medicacion en las enfermedades cutaneas por virus.
Actas dermo-sif. (Madrid) 52, 182 (1961)
Ref.Zbl.Haut u.Geschlkr,111, 154 (1961/62)
- (44.) G.MICHAEL:
Weitere experimentelle und erste klinische Befunde mit Diphenylsulfonderivaten bei Virusinfektionen.
Vortrag beim III.Internat.Kongress für Chemotherapie, Stuttgart 1963
- (45.) S.A.MINTON, jr. J.E.OFFICHER, R.L.THOMPSON:
Effect of thiosemicarbazones and dichlor-phenoxy-thiouracil on multiplication of a recently isolated stain of variola vaccinia virus in the brain of the mouse.
Proc.Soc.exp.Biol. (N. Y.) 73, 275 (1950)
- (46.) H.MÜCKTER, L.HOENEN, J.LÖSCHNER:
Ein Beitrag zur Chemotherapie experimenteller Virusinfektionen.
Vortrag beim II.Internat.Sympos.für Chemotherapie, Neapel 1961
- (47.) TH.NASEMANN:
Die Therapie der Viruskrankheiten der Haut.
Hautarzt 6, 337 (1955)

- (48.) TH.NASEMANN:
Virustatische Wirkung eines heterocyclischen Biguanides auf das Herpes-simplex-Virus in vitro.
Hautarzt 13, 182 (1962)
- (49.) TH.NASEMANN:
Über die Wirkung einer neuen virustatischen Substanz.
Arch.f.klin.u.exp.Derm.219, 541 (1964)
- (50.) TH.NASEMANN:
Virustatika in der Hand des Dermatologen.
Vortrag beim V.Dermatologischen Fortbildungskurs, München 1964
- (51.) R.NEHER, F.KRADOLFER:
Polysulfonsäure-Derivate mit Antiviruswirkung.
Z.Naturforsch.10b, 191 (1955)
- (52.) F.PÖTSCH:
Der Einfluss von Diphenylsulfonderivaten auf die Vermehrung von Herpes-simplex-Viren in Zellkulturen.
Vortrag beim III.Internat.Kongress für Chemotherapie, Stuttgart 1963
- (53.) J.RIVOIRE:
Action du chlorhydrate de N_1-N_1 anhydrobis- β -(hydroxyäethyl)-biguanide sur certaines affections dermatologiques d'origine virale. (Apropos de 85 observations)
Bull.Soc.franc.Derm.Syph.70, 94 (1963)
Ref.Zbl.Haut u. Geschlkr.114, 278 (1963)
- (54.) F.RITIS, G.GIUSTI, V.VILLARI:
Attività della imide dell acido maleico (n-etyl-maleimide) sulla moltiplicazione virale.
Arch.ges.Virusforsch.5, 432 (1953)
Ref.Zbl.Bakt. I Abt.Ref.162, 267 (1957)
- (55.) H.ROLLY: Gezielte Chemotherapie bei Virusinfektionen: Erfahrungen bei der Behandlung des Herpes corneae mit 5-Jod-desoxyuridin.
Münch.med.Wschr.105 I, 149 (1963)
- (56.) N.B.SALZMANN:
The rate of formation of vaccinia deoxyribonucleic acid and vaccinia virus.
Virology 10, 150 (1960)

- (57.) B. SCHERSTEN:
Herpes zoster treated with N^1 , N^1 -anhydrobis-(β -hydroxyethyl)
biguanide HCL (ABOB).
Svenska Läk.-Tidn. 6, 3563 (1959)
- (58.) E. H. SIMON:
Evidence for the nonparticipation of DNA in viral RNA synthesis.
Virology 13, 105 (1961)
- (59.) H. SCHÖNENBERG:
Persönliche Mitteilung, 1962
Zit. bei M. Alexander, G. Neuhaus
Dtsch. med. Wschr. 33, 1598 (1963)
- (60.) K. E. SCHNEWEIS:
Über die lichtabhängige Inaktivierung des Herpes-simplex-
Virus durch Chlorophyllin.
Z. Hyg. Infekt. Kr. 149, 139 (1963)
- (61.) F. STENKULA:
Resultate einer Behandlung von Influenza, Typ B, mit N^1 N^1 -
anhydrobis-(β -oxyäthyl) biguanid-HCL (ABOB) ("Flumidin").
Fortschr. Med. 77, 318 (1959)
- (62.) G. STÜTTGEN:
Persönliche Mitteilung, 1963
Zit. bei G. Michael,
Vortrag beim III. Internat. Kongress für Chemotherapie, Stutt-
gart 1963
- (63.) N. SUZUKI, S. ARAKAWA:
Effect of Aureomycin, Terramycin and antivaccinal immun
serum upon vaccinia virus.
Yokohama Med. Bull. 2, 195 (1950)
- (64.) J. TAMM, J. R. OVERMAN:
Relationship between structure of benzimidazole derivatives and
inhibitory activity on vaccinia virus multiplication.
Virology 3, 185 (1957)
- (65.) R. THIEL, A. WACKER:
Behandlung der Keratitis herpetica mit Thymin-analogen Ver-
bindungen.
Klin. Mbl. Augenheilk. 141, 94 (1962)

- (66.) R.L.THOMPSON, M.L.PRICE, S.A.MINTON jr., A.A.FALKO,
G.H.HITCHINGS:
Protection of mice against the vaccinia virus by the admini-
stration of phenoxythiouracils.
J.Immunol.67, 483 (1951)
- (67.) W.TURNER, D.J.BAUER, R.H.NIMMO-SMITH:
Eczema vaccinatum treated with N-methylisatin- β -thiosemi-
carbazone.
Brit.med.J.1962, I. 1317-1319
- (68.) G.E.UNDERWOOD:
Chemotherapy of Herpes-Keratitis in rabbits.
Vortrag beim III.Internat.Kongress für Chemotherapie, Stutt-
gart 1963
- (69.) L.WEINSTEIN:
Advances in the treatment of virus diseases.
Practitioner 185, 500 (1960)
- (70.) G.H.WERNER:
L'inhibition par l'aza-6-uridine de la multiplication de virus
a acide desoxyribonucleique.
Vortrag beim III.Internat.Kongress für Chemotherapie, Stutt-
gart 1963
- (71.) F.WEYGAND, F.WACKER, H.DELLWEG:
Stoffwechseluntersuchungen mit Hilfe radioaktiver Isotope.
II.Kompetitive und nicht kompetitive Enthemmung von 5^{82} -
Brom-Uracil.
Z.Naturforsch.7, 19 (1952)
- (72.) R.WITTMER:
Herpes simplex keratitis: Neue Behandlungsmöglichkeiten mit
JDU und Gamma-Globulin.
Ophthalmologica (Basel) 145, 112 (1963)
- (73.) J.WOLLENSAK:
Antimetaboliten zur Therapie von Viruserkrankungen am Auge.
Vortrag beim III.Internat.Kongress für Chemotherapie, Stutt-
gart 1963

XI. LEBENSLAUF

Am 12. Juni 1938 wurde ich, Hanns Beckstein, in Schwabach Kreis Mittelfranken, als Sohn des Zahnarztes Dr. Heinrich Beckstein und seiner Ehefrau Betti, geb. Guggenberger geboren. Zunächst besuchte ich von 1944 bis 1948 die Volksschule meines Geburtsortes. 1948 trat ich in die Gymnasialabteilung der Oberrealschule mit Gymnasium Schwabach über und legte 1957 dort die Reifeprüfung ab. Im Wintersemester 1957/58 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät Fach Zahnmedizin der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen, an der ich im Sommer 1960 das Physikum bestand. Im Wintersemester 1960/61 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Hier erwarb ich am 8. Mai 1964 die zahnärztliche Approbation.

